

Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva

Organizadores

GERSON LUIZ DE MACEDO

LUIZ FERNANDO DOS REIS FALCÃO

Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva



O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva

Organizadores

GERSON LUIZ DE MACEDO

Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Professor Titular de Farmacologia e Professor Adjunto de Medicina Intensiva da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ). Coordenador do Comitê de Graduação e das Ligas de Medicina Intensiva da AMIB. Preceptor da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva da Universidade Severino Sombra.

LUIZ FERNANDO DOS REIS FALCÃO

Médico Anestesiologista da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Pós-graduando da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP-EPM. Coordenador do Comitê de Graduação e das Ligas de Medicina Intensiva da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Preceptor da Liga Acadêmica de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva (LAADTI) da UNIFESP-EPM.



ROCA

- O autor e a editora empenharam-se para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores dos direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos caso, inadvertidamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Não é responsabilidade da editora nem do autor a ocorrência de eventuais perdas ou danos a pessoas ou bens que tenham origem no uso desta publicação.

- Apesar dos melhores esforços do autor, das tradutoras, do editor e dos revisores, é inevitável que surjam erros no texto. Assim, são bem-vindas as comunicações de usuários sobre correções ou sugestões referentes ao conteúdo ou ao nível pedagógico que auxiliem o aprimoramento de edições futuras. Os comentários dos leitores podem ser encaminhados à Editora Roca.

- **Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva**

ISBN 978-85-7288-950-6

Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Copyright © 2011 by Editora Roca Ltda.

Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Rua Dr. Cesário Mota Jr., 73 – CEP: 01221-020 – São Paulo – SP

Tel.: (11) 3331-4478 – Fax: (11) 3331-8653

www.grupogen.com.br

- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet ou outros), sem permissão expressa da editora.

Capa: Rosangela Bego

Diagramação: Renato Costa e Rita Chabo

Revisão de Texto: Priscila Z. Mada, Queni Winters, Rafael Pereira Rodrigues e Valquíria Matioli

Imagens: Rafael Pereira e Rosangela Bego

- CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ.

M121f

Macedo, Gerson Luiz de

Farmacologia aplicada em medicina intensiva / Gerson Luiz de Macedo, Luiz Fernando dos Reis Falcão. - São Paulo : Roca, 2011.

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-7288-950-6

1. Farmacologia. 2. Medicina de emergência. 3. Tratamento intensivo. I. Falcão, Luiz Fernando dos Reis. III. Título

11-6025.

CDD: 615.58

CDU: 616-085

Apresentação

É com grande prazer e felicidade que apresentamos, por meio desta primeira edição, o livro *Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva*, criado a partir do trabalho conjunto e colaboração de acadêmicos e médicos que compõem as Ligas Acadêmicas de Medicina Intensiva dos diversos Estados brasileiros.

A Medicina Intensiva oferece ao estudante a oportunidade ímpar de defrontar-se com a expressão de ampla gama de desvios fisiológicos e acompanhar o resultado de seu tratamento. Apesar disso, apenas recentemente é que se percebe a introdução desta especialidade nas grades curriculares das escolas de Medicina. Porém, se há bem pouco tempo os estágios em UTI resumiam-se à exposição a condições diversas pouco frequentes, hoje as interfaces da Medicina Intensiva encontram-se presentes na rotina de quase todas as especialidades médicas.

Como caminho natural, em 2005, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira fundou a Comissão de Graduação e das Ligas Acadêmicas de Medicina Intensiva (LIGAMI-AMIB), coordenada pelo Dr. Gerson Luiz de Macedo e o Dr. Luiz Fernando dos Reis Falcão. Hoje, a LIGAMI-AMIB possui papel fundamental e de destaque no cenário nacional, reunindo mais de 30 ligas acadêmicas espalhadas por todo o território brasileiro. A LIGAMI-AMIB possui como objetivos aproximar a Medicina Intensiva do aluno de graduação, levando conhecimento, atualização e produção científica.

Pensando nisso, propusemos a construção do segundo livro do LIGAMI-AMIB, *Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva*, que leva as bases e a evolução do conhecimento médico e abrange, de forma simples e completa, o tema de farmacologia. Envolvendo 135 colaboradores e 2 editores, criou-se esta obra, organizada didaticamente em 18 seções e 34 capítulos, com estrutura de fácil leitura e aprendizado.

Os editores sentem-se honrados em concretizar este projeto editorial que, sem dúvida, irá cobrir uma lacuna na literatura médica e auxiliará na formação de novos profissionais e no aperfeiçoamento daqueles que já trabalham no seu dia a dia com os pacientes críticos, proporcionando atendimento médico qualificado.

LUIZ FERNANDO DOS REIS FALCÃO
GERSON LUIZ DE MACEDO

Prefácio

Uma das grandes bandeiras da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) é a defesa pela formação profissional de qualidade e em sintonia com as novas exigências da especialidade medicina intensiva. Capacitar os profissionais que atuam no tratamento do paciente crítico não é tarefa fácil, porque a evolução das tecnologias e as necessidades desses pacientes são a cada dia mais complexas.

Portanto, é preciso investir em capacitação e apoiar ações que disseminem o conhecimento a um universo cada vez maior de profissionais. Essa sempre foi uma busca constante da AMIB e sua diretoria. As Ligas Acadêmicas de Medicina Intensiva (LIGAMI) têm por finalidade serem instituições primordialmente discentes, com metas claras no estudo e no aprofundamento de temas referentes à medicina intensiva.

Reuniões científicas, participação em pesquisas, atuação em projetos de extensão, entre outras ações, reforçam a importância da LIGAMI para o fortalecimento da especialidade, oferecendo sempre capacitação de qualidade aos nossos intensivistas.

E um dos temas bastante discutidos é a farmacologia. É de conhecimento de todos os profissionais de saúde que esse item é de suma importância e o conhecimento adequado dessa ciência pode definir o sucesso ou não de um tratamento.

Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva é uma obra assinada pelo Comitê Nacional de Graduação e pelas Ligas de Medicina Intensiva e traz como editores os doutores Gerson Luiz de Macedo e Luiz Fernando dos Reis Falcão, que estão à frente da Comissão Graduação/LIGAMI da AMIB.

São 18 seções que reúnem 34 capítulos, cada qual assinado por profissionais renomados na especialidade. Cada texto nos traz informações recentes, formuladas por meio de intenso trabalho de pesquisa.

A escolha de temas para compor a obra é outro destaque. Logo no início, o leitor é apresentado aos princípios da farmacocinética e farmacodinâmica, dois textos primorosos que contribuem para o amadurecimento de conceitos importantes para o desenvolvimento de pesquisas que resultarão em procedimentos e ações que contribuem para o dia a dia das unidades de terapia intensiva.

Nos capítulos seguintes, somos apresentados a várias abordagens vividas diariamente pelos profissionais da terapia intensiva. Algumas com certeza já são compartilhadas por todos e há as que nos apresentam novas possibilidades.

Com certeza, *Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva* é uma obra indispensável aos profissionais que se dedicam aos pacientes críticos e buscam o aprimoramento de seu conhecimento, porque sabem que isso resultará em qualidade e segurança para pacientes e profissionais.

Uma boa leitura.

EDERLON REZENDE
Presidente AMIB (gestão 2010 a 2011)

Prefácio

Quando fui gentilmente convidado para escrever este prefácio, não podia imaginar a viagem no tempo que iria fazer para recordar lembranças de quando comecei, ainda como estudante do quinto ano, a trabalhar em UTI.

Nessa época, em 1988, a especialidade estava engatinhando, tudo era muito novo, ainda mais para mim. Doenças recém-descobertas, novos equipamentos sendo desenvolvidos, um ambiente fascinante. No ensino, não existia a cadeira de medicina intensiva nas faculdades nem residência médica em terapia intensiva; não existiam muitos livros e as publicações em inglês só chegavam com retardo de pelo menos três meses.

Fiz residência em cirurgia geral, mas nunca deixei de dar meus plantões na UTI. Quando acabei a residência foi que tive mais tempo para me dedicar à medicina intensiva. Além de ser plantonista em duas unidades, fiquei como coordenador por cinco anos de um estágio extracurricular em UTI para estudantes de medicina, na mesma UTI em que eu também trabalhei como interno, onde pude fazer juntamente com eles trabalhos científicos para congressos nacionais e internacionais. O que me orgulha foi ver que muitos desses ex-internos da UTI se tornaram excelentes médicos intensivistas.

Infelizmente, não existiam na época as LIGAMI, mas acredito que esses estágios conseguiam fazer, em parte, o seu papel. Conseguiam reunir pessoas com os mesmos interesses, com sede de aprender, ensinar e disseminar conhecimentos na especialidade. Acho que essa foi uma extraordinária oportunidade de contato com estudantes, que tive como preparação para o meu envolvimento no desenvolvimento de programas de residência em medicina intensiva, nos cinco hospitais por onde passei como diarista ou coordenador.

Depois, escrevi um dos capítulos de um livro com estudantes da LIGAMI do meu Estado. Foi uma experiência de crescimento para todos nós e cujo resultado me proporcionou muita satisfação.

Agora, uma nova edição. É muito construtivo para a especialidade ver um livro escrito por intensivistas e estudantes das LIGAMI de todo o país. Isso fortalece a especialidade, porque traz o aluno para ver de perto o quanto a especialidade é rica e pode despertar a mesma paixão que nós, intensivistas, temos por ela.

Na minha opinião, não existe comparação daquela época em relação aos dias de hoje. Tudo está diferente. Tudo está melhor. Somos uma especialidade médica reconhecida e com inúmeras evidências na literatura de que o intensivista faz diferença na melhora de desfechos clínicos. Temos mais UTI, mais leitos, muito mais tecnologia, mais profissionais bem formados, melhores condições de trabalho e melhores salários. Houve importantes mudanças de comportamento em relação às situações de fim de vida, com mais compreensão das nossas limitações e atitudes mais humanizadas dos profissionais.

Hoje temos normas de funcionamento para todas as UTI do país que só precisam ser cumpridas. É lógico que, como país continental, ainda existem desigualdades que precisam ser corrigidas. Temos muito, mas muito a fazer para que a assistência aos nossos pacientes seja a melhor possível, oferecida dentro da maior segurança. Temos muito que conquistar em defesa profissional, mas acredito que estamos no caminho certo. Como especialidade nova, estamos nos adaptando ao enorme crescimento que tivemos nos últimos anos, com perspectivas de crescer ainda mais nessa e na próxima década.

Dez anos após deixar de atuar como cirurgião, passando a me dedicar exclusivamente como intensivista, só posso agradecer a essa especialidade que abracei. Deu-me a oportunidade de viajar, de conhecer o Brasil e diversos países, de fazer amizade com gente interessante e inteligente e de fazer aquilo que gosto, que é me envolver na assistência, no

X – Prefácio

ensino e em pesquisa. Acho que fiz as escolhas certas; por isso, acredito que, desde então, tive boa qualidade de vida. Tive tempo para mim, para a minha família e para os meus amigos.

Qualidade de vida não tem a ver com a especialidade, e sim com as suas escolhas. A medicina intensiva continua oferecendo grandes oportunidades de crescimento profissional, desde que se dedique verdadeiramente a ela. Que ela não seja vista como uma especialidade de plantões, porque não é.

Obrigado à medicina intensiva por tudo que me deu!!!

Parabéns para a nova geração de intensivistas que ainda está por vir.

JOSÉ MÁRIO TELES

Coordenador do Centro de Terapia Intensiva do Hospital da Bahia

Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB

Graduado em Medicina pela Faculdade Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Presidente Futuro da AMIB (Biênio 2012-2013)

Membro do Comitê Coordenador do BRICNet (Brazilian Research in Intensive Care Network)

Sócio Fundador do Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS)

Coordenador Regional do Curso de Pós-Graduação em Medicina Intensiva-AMIB em SSA-BA

Colaboradores

Affonso Bruno Binda do Nascimento. Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Presidente da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Afonso Gomes Arantes Filho. Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Pará.

Alan Alves de Lima Cidrão. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Paraíba. Membro e Diretor Científico da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva de Campina Grande na Gestão 2009-2010.

Ana Cecília Silveira Melo. Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe. Ligante da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva de Sergipe.

Ana Cláudia Nedeff de Paula. Acadêmica de Medicina da Faculdade São Lucas, Rondônia. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva de Rondônia.

Andrea G. David. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Membro da Liga de Terapia Intensiva da UNIRIO.

Ana Helena Yatchuk. Especialista em Terapia Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. “Staff” do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Sul-Fluminense.

Antônio Carlos Alves da Silva. Professor de Habilidades Clínicas da Universidade do Estado do Pará/Núcleo Santarém. Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Professor Orientador da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Antonio Moreira Santos. Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Aparecida Carmem de Oliveira. Professora Titular de Geriatria e Professora Adjunta de Farmacologia Aplicada da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ).

Apolo Cesar Rocha Xavier. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Augusto César Miranda Vilela. Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

Bárbara Camarço do Lago Arcoverde. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí.

Bárbara Contarato Pilon. Acadêmica de Medicina e Diretora de Administração e Finanças da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Federal Fluminense.

Bruna Cerbino de Souza. Acadêmica de Medicina da Universidade Gama Filho.

Bruno Araújo Maciel. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Paraíba. Membro e Presidente da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva de Campina Grande na Gestão 2009-2010.

Bruno Leite Pondé da Luz. Acadêmico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB-UFBA). Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Caio Cezar Andrade Veiga. Acadêmico da Universidade Federal da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Carla Almeida de Andrade. Acadêmica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Carla Freire Celedonio Fernandes. Doutora em Ciências Naturais pelo Instituto de Farmacologia e Toxicologia da Philipps Universitaet Marburg na Alemanha. Pesquisadora do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical e Fundação Oswaldo Cruz em Rondônia. Professora da Disciplina de Farmacologia das Faculdades Integradas Aparício Carvalho.

Carla Reale Batista. Acadêmica de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Carlos Crescêncio Freire Filho. Médico Cardiologista. Professor da Disciplina de Doenças do Sistema Cardiovascular da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Carlos Henrique Ferreira Cruz. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco. Presidente da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva.

Christian da Silva Pinho. Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Membro da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Christiano dos Santos e Santos. Anestesiologista e Neurointensivista.

Cid Marcos David. Médico Intensivista pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Professor Titular de Terapia Intensiva da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Professor Associado de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Coordenador de Pós-graduação de Terapia Intensiva (UFRJ).

Clarissa Maria Motta Stoffel. Acadêmica de Medicina e Diretora de Comunicação e Divulgação da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Federal Fluminense.

Cristian Vogas. Médico Responsável pela Rotina do CTI do Hospital Universitário Sul-Fluminense da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ).

Daniel Rodrigues Lustosa. Acadêmico de Medicina da Fundação Oswaldo Aranha (Volta Redonda, RJ).

Daise Patrícia Firmiano Nicácio. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Membro Fundador da Liga de Atendimento Emergencial e UTI (LAEUTI).

Débora Carneiro de Lima e Silva. Acadêmica de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Débora Nascimento M. Cezar. Acadêmica de Medicina da Fundação Oswaldo Aranha (Volta Redonda, RJ).

Débora Ribeiro Vidal. Acadêmica de Medicina e Diretora de Extensão e Pesquisa da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Federal Fluminense.

Dimitri Gusmão Flôres. Médico Intensivista (AMIB) do Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

Eduardo da Cunha Henrique. Professor Auxiliar do Curso de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Professor Supervisor da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ. Médico Intensivista pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Diarista do Centro de Tratamento Intensivo e Membro da Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional do Hospital São João de Deus (Divinópolis, MG). Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Fábio Mendonça Xavier Andrade. Estudante de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Ligante da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva de Sergipe.

Felipe Almeida Ramos. Acadêmico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB-UFBA). Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Felipe Veiga de Carvalho. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí.

Fernando Mayer Ferreira do Nascimento. Acadêmico de Medicina das Faculdades Integradas Aparício Carvalho, Rondônia. Membro e Presidente da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva de Rondônia na Gestão 2011-2012.

Fernando Tenório Gameleira. Médico Neurologista. Diretor Clínico do Programa de Cirurgias de Epilepsias do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas. Neurologista da Maternidade-Escola Santa Mônica da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

Francisco José Werneck de Carvalho. Médico Nefrologista. Coordenador Geral da LUDAMI-UGF.

Gabriel Rodríguez de Freitas. Coordenador de Pesquisa em Neurologia do Instituto D'OR de Pesquisa e Ensino.

Gabriela Lemos Chagas. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Gabriela Marques Bastos. Acadêmica de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Giuliana Lopes Fantinelli. Acadêmica da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ).

Giulianna Chiacchio Vasconcelos Dias Ferraz. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Vice-presidente e Secretária da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Guilherme Orpinelli Ramos do Rêgo. Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Gustavo Waldolato Silva. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Secretário-Geral da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ.

Hector Yuri de Souza Ferreira. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Diretor Científico da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ.

Heider Cerqueira do Nascimento. Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Henrique Dória de Vasconcellos. Especialista em Anestesiologia pela Universidade Estadual de Campinas. Especialista em Cardiologia pela Universidade de Pernambuco. Professor Auxiliar das disciplinas Patologia Médico-Cirúrgica do Aparelho Circulatório e Anestesiologia da Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Hugo C. Castro Faria Neto. Médico pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Biologia Celular e Molecular pela Fundação Oswaldo Cruz. Pós-doutorado em Biologia Molecular e Genética Humana pela Universidade de Utah. Pesquisador 1A do CNPq. Pesquisador Titular da Fundação Oswaldo Cruz. Chefe do Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto Oswaldo Cruz.

Hugo Camara Tinoco de Siqueira. Acadêmico de Medicina e Presidente da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Federal Fluminense.

Hyder Aragão de Melo. Coordenador da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva de Sergipe.

Ibrahim Jacob Facuri Filho. Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Igor Ferreira Vieira. Acadêmico da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Igor Rincon Gonçalves Passaglia. Acadêmico de Medicina e Membro da Liga de Terapia Intensiva da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá (Ribeirão Preto, SP).

Ingrid Catharine Costa de Sant'Ana. Estudante de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Ligante da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva de Sergipe.

Isabel Camila Gonzaga Amorim. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Membro Fundador da Liga de Atendimento Emergencial e UTI (LAEUTI).

Ítalo Bruno dos Santos Sousa. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Paraíba. Membro e Diretor Científico da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva de Campina Grande na Gestão 2009-2010.

Jaqueline Araújo Monteiro. Acadêmica de Medicina da Faculdade São Lucas, Rondônia. Membro e Tesoureira Adjunta da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva de Rondônia na Gestão 2011-2012.

João Pedro Lins Mendes de Carvalho. Acadêmico da Universidade Federal da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia (LAMIB).

Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto. Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Sabin, Rio de Janeiro. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB, em Endocrinologia e Metabologia pela SBEM e em Nutrologia pela ABRAN.

Jorge Luis dos Santos Valiatti. Mestre e Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universida-

de Federal de São Paulo. Professor Adjunto da Área do Conhecimento em Medicina Intensiva e Emergências Médicas do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (Catanduva, SP). Intensivista pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira.

Jorge Mugayar Filho. Professor Assistente IV de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Coordenador Clínico do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira.

Jorge Wilson Andrade Brum. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Presidente da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ.

José Carlos Pessôa de Mello. Médico Infectologista do Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (Secretaria de Estado da Saúde e Defesa Civil do RJ). Ex-professor de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ) e Universidade Gama Filho (Rio de Janeiro, RJ).

José Marcone de Oliveira Pacheco. Estudante de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe. Ligante da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva de Sergipe.

Júlia Pinella Guedes Pereira. Acadêmica da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ).

Júlio Cesar Antonio Moreira. Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

Jully Moura Galvão de Araújo. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Membro Fundador da Liga de Atendimento Emergencial e UTI (LAEUTI).

Jurema Nunes Mello. Mestre em Medicina pela Universidade Federal Fluminense. Professora de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Medicina do Centro Universitário Oswaldo Aranha.

Karen Cristina Viegas Rodrigues. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Vice-presidente da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ.

Karine Ramos Bohrer. Acadêmica de Medicina e Diretora de Atividades Teórico-práticas da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Federal Fluminense.

Klaus Nunes Ficher. Estudante de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Acadêmico-diretor da Liga Acadêmica de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva da EPM/UNIFESP. Bolsista de Iniciação Científica do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC)

do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Lara Virgínia Lordello Melo Macêdo. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí.

Larissa Gonzaga Pereira. Acadêmico de Medicina da Fundação Oswaldo Aranha (Volta Redonda, RJ).

Larissa Gordilho Mutti Carvalho. Graduanda em Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Larissa Tiziane de Almeida Pereira. Estudante de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Ligante da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva de Sergipe.

Laryssa Paiva de Ávila. Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Leon de Macedo Higgins. Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro.

Leonardo de Queiroz Gomes Belligoli. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ.

Lorena Maria Barros Brito Batista. Graduada pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Residência em Clínica Médica pela UFPI. Especialização em Gastroenterologia e Título de Especialista. Especialização em Terapia Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Mestrado em Ciências de Saúde pela UFPI.

Lucas Delunardo Acerbi. Acadêmico de Medicina e Coordenador Científico da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Federal Fluminense.

Luciano Campos Aguiar. Acadêmico da Universidade Federal da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Lucio Caparelli. Professor Titular de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ). Médico do Instituto Nacional do Câncer (Ministério da Saúde, RJ).

Luiz Guilherme de Campos Ribeiro Filho. Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Diretor de Recursos Humanos da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Luiz Henrique Conde Sangenis. Mestre em Medicina pela Universidade Federal Fluminense. Doutorando em Medicina pela Fundação Oswaldo Cruz. Professor de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina do Centro de Ensino Superior de Valença e do Curso de Medicina do Centro Universitário Oswaldo Aranha.

Marcel Leal Ribeiro. Acadêmico da Universidade Federal da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Marcelio Flavio Piccolo de Farias. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. Diretor de Ensino da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica do Coração da Bahia.

Marcelo Moock. Docente-Mestre da Disciplina de Medicina Intensiva da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro.

Marcio Antônio Arbex. Médico Intensivista Titulado pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Professor da Disciplina de Clínica Médica da Fundação Oswaldo Aranha (Volta Redonda, RJ).

Márcio Duarte Viçoso Barcellos. Médico Intensivista, Coordenador da Área de Medicina Intensiva da LUDAMI-UGF.

Marcos Alves Nunes. Acadêmico da Faculdade de Tecnologia e Ciência.

Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo. Médico Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira/Associação Médica Brasileira (AMIB/AMB). Professor de Pós-graduação da AMIB – Módulo de Toxicologia. Coordenador da UTI Adulto do Hospital Memorial São José, Recife. Diarista da UTI Adulto do Hospital Agamenon Magalhães pelo Sistema Único de Saúde, Recife.

Marcos Borges Amorim. Acadêmico da Liga de Medicina Intensiva da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ).

Maria Cristina Carvalho do Espírito Santo. Mestre e Doutoranda em Medicina pela Universidade de São Paulo. Professora de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Medicina do Centro Universitário Oswaldo Aranha.

Mariana Farina Valiatti. Acadêmica de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (Catanduva, SP).

Matheus Santana Fernandes Freire. Presidente da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva (LAMI) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Miguel Graciano. Professor Adjunto de Nefrologia da Universidade Federal Fluminense. Pós-doutorado em Fisiologia Renal pela Tulane University, New Orleans, EUA. Doutor em Nefrologia pela Universidade de São Paulo. Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Membro da Sociedade Brasileira de Nefrologia, da American Society of Nephrology e da American Physiological Society.

Mirian Ellen de Jesus Agripino. Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe. Ligante da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva de Sergipe.

Nelson Soares de Sousa Dantas. Vice-presidente da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Nicole Ramalho Lustosa. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ.

Nivaldo Menezes Filgueiras Filho. Médico Cardiologista Coordenador Clínico da UTI e do Serviço de Cardiologia do Hospital da Cidade (Salvador, BA).

Patrícia Veiga de Carvalho Mello. Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Residência em Clínica Médica pela UFPI. Residência em Medicina Interna e em Medicina Intensiva pelo Cooper Hospital, UMDNJ, EUA. Título de Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e pela Society of Critical Care Medicine (SCCM). Título de Especialista em Medicina Interna pela American Board of Internal Medicine (ABIM). Mestrado em Ciências de Saúde pela UFPI. Coordenadora Nacional de Pós-graduação em Medicina Intensiva pela AMIB.

Paula Veriato Zenaide. Acadêmica de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Paulo Antoniazzi. Médico Chefe do Centro de Terapia Intensiva da Santa Casa de Ribeirão Preto, SP. Docente de Medicina Intensiva e Professor Coordenador da Liga de Terapia Intensiva da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá (Ribeirão Preto, SP). Título de Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e Federação Panamericana e Ibérica das Sociedades de Medicina Crítica e Terapia Intensiva.

Paulo César Sadala Ferreira. Médico “Staff” do Centro de Terapia Intensiva da Santa Casa de Ribeirão Preto, SP. Médico Preceptor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá (Ribeirão Preto, SP). Título de Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

Paulo Vitor Barreto Guimarães. Graduando em Medicina da Universidade Federal da Bahia. Diretor de Pesquisa e Extensão da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia. Coordenador dos Monitores de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental.

Priscila Altoé Echer. Acadêmica de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Diretora de Finanças da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Rachel Novaes Gomes. Bacharel em Ciências Biológicas. Mestre e Doutora em Biologia Molecular. Pesquisadora Assistente no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto Oswaldo Cruz.

Rafael Marques da Silva. Diretor de Relações Públicas, Marketing e Multimídia da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Rafael Scherer. Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Diretor Científico da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Rafaela Araujo Lima. Graduanda em Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Raul Marcos dos Santos Amaral. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ.

Ricardo José dos Santos Elias. Especialista em Clínica Médica. Professor de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ). Preceptor de Internato em Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Severino Sombra. Médico Intensivista do Hospital Universitário Sul-Fluminense (Vassouras, RJ).

Ricardo Pires Alvim. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Ricardo Pondé Luz. Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal da Bahia. Intensivista pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

Rodrigo Alexandre da Cunha Rodrigues. Médico Nefrologista.

Roniere Souza e Silva. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Membro Efetivo da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da UFSJ.

Rosane S. Goldwasser. Médica Intensivista pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Professora Colaboradora de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Coordenadora das Unidades de Terapia Intensiva da Superintendência das Unidades Próprias/SAS/SES-RJ.

Sergio Elia Mataloun. Docente-Mestre da Disciplina de Medicina Intensiva da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro.

Sílvia Letícia Silva Maués. Acadêmica de Medicina da Universidade do Estado do Pará.

Sylvia Carolina Aranha. Médica Nefrologista do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital Geral do Grajaú.

Suzana de Oliveira Ribeiro Cervone. Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro.

Tallyta Campos Domingues Teixeira Zaiden. Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Thales Franco de Andrade. Acadêmico de Medicina e Membro da Liga de Terapia Intensiva da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá (Ribeirão Preto, SP).

Thiago de Carvalho Smith. Orientador da Liga Acadêmica de Terapia Intensiva de Sergipe.

Thiago Henrique de Aguiar Sousa. Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Membro da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Valdevino Pedro Messias Neto. Médico com Título de Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira/Associação Médica Brasileira (AMIB/AMB). Coordenador do Centro de Cuidados Intensivos (Adulto) do Hospital Regional de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (Campina Grande, PB).

Valmir José Crestani Filho. Vice-presidente da Liga de Medicina Intensiva do Pará.

Vanessa Vieira Alves. Acadêmica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Membro da Liga Acadêmica de Medicina Intensiva da Bahia.

Walter Tavares. Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor de Doen-

ças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Medicina da Universidade Gama Filho, do Centro Universitário Serra dos Órgãos, do Centro Universitário Oswaldo Aranha e da Universidade Severino Sombra. Membro da Academia Nacional de Farmácia, Sessão Medicina.

William Faviere. Professor Titular de Medicina Intensiva do Curso de Medicina da Universidade Severino Sombra (Vassouras, RJ). Ex-reitor da Universidade Severino Sombra. Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Certificação em Medicina Intensiva pela Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica e Terapia Intensiva. Chefe do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital Universitário Sul-Fluminense da Universidade Severino Sombra. Presidente do Centro de Estudos do Hospital Universitário Sul-Fluminense. Professor do Curso de Pós-graduação em Medicina Intensiva da Universidade Severino Sombra/AMIB.

Índice

SEÇÃO 1

Introdução.....	1
-----------------	---

CAPÍTULO 1

Princípios de Farmacocinética.....	3
------------------------------------	---

Klaus Nunes Ficher, Luiz Fernando dos Reis Falcão

CAPÍTULO 2

Princípios de Farmacodinâmica	10
-------------------------------------	----

Klaus Nunes Ficher, Luiz Fernando dos Reis Falcão

SEÇÃO 2

Função Diencefálica e Integração Neurotransmissora	13
--	----

CAPÍTULO 3

Neurotransmissores	15
--------------------------	----

Valdevino Pedro Messias Neto, Alan Alves de Lima Cidrão, Bruno Araújo Maciel, Ítalo Bruno dos Santos Sousa

CAPÍTULO 4

Abordagem da Febre no Paciente Criticamente Enfermo.....	35
---	----

Gerson Luiz de Macedo, Júlia Pinella Guedes Pereira, Marcos Borges Amorim, Giuliana Lopes Fantinelli, Cristian Vogas

SEÇÃO 3

Farmacologia do Sistema Nervoso Simpático.....	45
--	----

CAPÍTULO 5

Receptores Adrenérgicos: Agonistas e Antagonistas	47
---	----

Fernando Mayer Ferreira do Nascimento, Ana Cláudia Nedeff de Paula, Jaqueline Araújo Monteiro, Carla Freire Celedonio Fernandes

SEÇÃO 4

Farmacologia do Sistema Nervoso Parassimpático.....	59
---	----

CAPÍTULO 6

Farmacologia do Sistema Nervoso Parassimpático.....	61
---	----

Carlos Henrique Ferreira Cruz, Henrique Dória de Vasconcellos

SEÇÃO 5

Farmacologia do Sistema Nervoso Central 77

CAPÍTULO 7

Sedação em UTI 79

Antonio Moreira Santos, Carla Reale Batista, Débora Carneiro de Lima e Silva, Gabriela Marques Bastos, Guilherme Orpinelli Ramos do Rêgo, Heider Cerqueira do Nascimento, Ricardo Pondé Luz

CAPÍTULO 8

Analgesia no Paciente Crítico 86

João Pedro Lins Mendes de Carvalho, Giulianna Chiacchio Vasconcelos Dias Ferraz, Luciano Campos Aguiar, Paula Veriato Zenaide, Caio Cezar Andrade Veiga, Marcel Leal Ribeiro, Dimitri Gusmão Flôres

CAPÍTULO 9

Bloqueadores Neuromusculares 98

Ana Cecília Silveira Melo, José Marcone de Oliveira Pacheco, Mirian Ellen de Jesus Agripino, Thiago de Carvalho Smith

CAPÍTULO 10

Farmacoterapia do *Status Epilepticus* 110

Fernando Tenório Gameleira, Daise Patrícia Firmiano Nicácio, Isabel Camila Gonzaga Amorim, Jully Moura Galvão de Araújo

CAPÍTULO 11

Neurolépticos 121

Christiano dos Santos e Santos, Ibrahim Jacob Facuri Filho, Laryssa Paiva de Ávila, Tallyta Campos Domingues Teixeira Zaiden

CAPÍTULO 12

Farmacoterapia do Acidente Vascular Encefálico 137

Bárbara Contarato Pilon, Clarissa Maria Motta Stoffel, Débora Ribeiro Vidal, Gabriel Rodríguez de Freitas, Hugo Camara Tinoco de Siqueira, Jorge Mugayar Filho, Karine Ramos Bohrer, Lucas Delunardo Acerbi

CAPÍTULO 13

Toxicologia e Sistema Nervoso Central 151

Augusto César Miranda Vilela, Bruna Cerbino de Souza, Júlio Cesar Antonio Moreira, Francisco José Werneck de Carvalho, Márcio Duarte Viçoso Barcellos

SEÇÃO 6

Farmacologia do Sistema Respiratório 167

CAPÍTULO 14

Farmacologia dos Agentes Broncodilatadores no Paciente Crítico 169

Rosane S. Goldwasser, Andrea G. David, Cid Marcos David

CAPÍTULO 15

Agentes Anti-inflamatórios no Sistema Respiratório 174

Jorge Luis dos Santos Valiatti, Mariana Farina Valiatti

SEÇÃO 7

Farmacologia do Aparelho Cardiovascular 179

CAPÍTULO 16

Farmacoterapia da Insuficiência Cardíaca Aguda (Suporte Inotrópico Farmacológico, Terapia Vasodilatadora e Diuréticos) 181

Bruno Leite Pondé da Luz, Carla Almeida de Andrade, Felipe Almeida Ramos, Igor Ferreira Vieira, Marcos Alves Nunes, Vanessa Vieira Alves, Dimitri Gusmão Flôres

CAPÍTULO 17	
Agentes Antiarrítmicos.....	193
<i>Ricardo José dos Santos Elias</i>	
CAPÍTULO 18	
Toxicologia Cardiovascular	208
<i>Matheus Santana Fernandes Freire, Nelson Soares de Sousa Dantas, Carlos Crescêncio Freire Filho</i>	
SEÇÃO 8	
Função e Farmacologia Endotelial	223
CAPÍTULO 19	
Intervenção Farmacológica na Microcirculação	225
<i>Miguel Graciano</i>	
SEÇÃO 9	
Farmacoterapia das Tromboses Venosa e Arterial.....	231
CAPÍTULO 20	
Anticoagulantes	233
<i>Fábio Mendonça Xavier Andrade, Ingrid Catharine Costa de Sant'Ana, Larissa Tiziane de Almeida Pereira, Hyder Aragão de Melo</i>	
CAPÍTULO 21	
Trombolíticos.....	242
<i>Marcelio Flavio Piccolo de Farias, Paulo Vitor Barreto Guimarães, Apolo Cesar Rocha Xavier, Larissa Gordilho Mutti Carvalho, Rafaela Araujo Lima, Ricardo Pires Alvim, Gabriela Lemos Chagas, Nivaldo Menezes Filgueiras Filho</i>	
CAPÍTULO 22	
Função Antiplaquetária	258
<i>William Faviere</i>	
SEÇÃO 10	
Fisiofarmacologia da Secreção Ácida Gástrica e Disfunções da Motilidade Gastrointestinal.....	271
CAPÍTULO 23	
Fisiofarmacologia da Secreção Ácida Gástrica, Hemorragia Digestiva e Disfunções da Motilidade Gastrointestinal	273
<i>Bárbara Camarço do Lago Arcoverde, Felipe Veiga de Carvalho, Lara Virginia Lordello Melo Macêdo, Lorena Maria Barros Brito Batista, Patrícia Veiga de Carvalho Mello</i>	
SEÇÃO 11	
Princípios de Terapia Antimicrobiana no Paciente Crítico.....	287
CAPÍTULO 24	
Terapia Antimicrobiana	289
Antimicrobianos no Paciente Crítico.....	289
<i>Gerson Luiz de Macedo, Aparecida Carmem de Oliveira</i>	
Resistência Bacteriana	315
<i>Walter Tavares, Luiz Henrique Conde Sangenis, Jurema Nunes Mello, Maria Cristina Carvalho do Espírito Santo</i>	
Quimioterapia da Malária Grave	336
<i>Lucio Caparelli, José Carlos Pessoa de Mello</i>	

Infecção por <i>Candida</i> e Antifúngicos em Terapia Intensiva	341
<i>Ana Helena Yatchuk, Gerson Luiz de Macedo</i>	
CAPÍTULO 25	
Farmacoterapia, Anti-inflamação e Sepses	351
<i>Rachel Novaes Gomes, Hugo C. Castro Faria Neto</i>	
SEÇÃO 12	
Terapia Imunossupressora e Imunomodulação	361
CAPÍTULO 26	
Terapia Imunossupressora e Imunomodulação	363
Introdução à Imunomodulação e à Terapia Imunossupressora	
<i>Eduardo da Cunha Henrique, Karen Cristina Viegas Rodrigues, Nicole Ramalho Lustosa</i>	
Drogas Imunossupressoras.....	380
<i>Eduardo da Cunha Henrique, Gustavo Waldolato Silva, Hector Yuri de Souza Ferreira, Jorge Wilson Andrade Brum, Roniere Souza e Silva</i>	
SEÇÃO 13	
Farmacologia dos Hormônios	397
CAPÍTULO 27	
Glicocorticoides.....	399
<i>Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto</i>	
SEÇÃO 14	
Farmacologia em Hematologia	405
CAPÍTULO 28	
Hemocomponentes.....	407
<i>Paulo Antoniazzi, Paulo César Sadala Ferreira, Igor Rincon Gonçalves Passaglia, Thales Franco de Andrade</i>	
SEÇÃO 15	
Princípios de Toxicologia	423
CAPÍTULO 29	
Principais Intoxicações Exógenas	425
<i>Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo, Gerson Luiz de Macedo</i>	
CAPÍTULO 30	
Farmacoterapia e Toxicidade Renal	455
<i>Affonso Bruno Binda do Nascimento, Priscila Altoé Echer, Christian da Silva Pinho, Thiago Henrique de Aguiar Sousa, Luiz Guilherme de Campos Ribeiro Filho, Rafael Marques da Silva, Sílvia Letícia Silva Maués, Rafael Scherer, Valmir José Crestani Filho, Afonso Gomes Arantes Filho, Rodrigo Alexandre da Cunha Rodrigues, Antônio Carlos Alves da Silva</i>	
SEÇÃO 16	
Prescrição do Paciente Crítico.....	465

CAPÍTULO 31

Prescrições e Otimização Terapêutica no Paciente Crítico.....	467
<i>Leon de Macedo Higgins, Suzana de Oliveira Ribeiro Cervone, Sylvia Carolina Aranha, Sergio Elia Mataloun, Marcelo Moock</i>	

SEÇÃO 17

Farmacologia em Geriatria.....	475
--------------------------------	-----

CAPÍTULO 32

Farmacologia Aplicada à Geriatria.....	477
<i>Eduardo da Cunha Henrique, Leonardo de Queiroz Gomes Belligoli, Raul Marcos dos Santos Amaral</i>	

SEÇÃO 18

Infusões	491
----------------	-----

CAPÍTULO 33

Drogas Utilizadas em Terapia Intensiva	493
<i>Gerson Luiz de Macedo, Luiz Fernando dos Reis Falcão</i>	

CAPÍTULO 34

Interações Medicamentosas em Terapia Intensiva	501
<i>Débora Nascimento M. Cezar, Larissa Gonzaga Pereira, Daniel Rodrigues Lustosa, Marcio Antônio Arbex</i>	

ÍNDICE REMISSIVO	527
------------------------	-----

SEÇÃO

1

Introdução

Princípios de Farmacocinética

Klaus Nunes Ficher ♦ Luiz Fernando dos Reis Falcão

INTRODUÇÃO

A *farmacologia* é a ciência que estuda a interação química entre substâncias e sistemas vivos, geralmente pela ação de moléculas na ativação ou inibição dos processos corporais fisiológicos. O termo *fármaco* define a substância que age no organismo por meio de funções químicas, transformando a função biológica.

Assim que o fármaco entra no organismo, ocorrem ações do corpo sobre a droga, visando sua absorção, distribuição e excreção. Esse conjunto de ações é definido como *farmacocinética*. As ações do fármaco no organismo, isto é, seu mecanismo de ação, são estudadas na *farmacodinâmica*, como veremos no Capítulo 2.

Depois de administrado, o fármaco passa por um processo de *absorção* no local de administração e sofre *distribuição* para seu local de ação. Depois disso, iniciam-se os processos de *eliminação*. Em todos os processos farmacocinéticos, é importante entender o conceito de permeabilidade das substâncias através das membranas.

TRANSPORTE DOS FÁRMACOS ATRAVÉS DE MEMBRANAS

As drogas precisam atravessar as membranas plasmáticas de algumas células para chegar ao seu local de ação. Esse processo de permeação acontece por meio de vários mecanismos.

Difusão aquosa

O processo de difusão aquosa é impulsionado pelo gradiente de concentração do fármaco entre dois compartimentos separados por uma membrana. Esse movimento é descrito matematicamente pela lei de difusão de Fick. Se o fármaco está ligado a proteínas plasmáticas grandes, como a albumina, sua passagem pelos poros aquosos não será possível. Além disso, se o fármaco estiver carregado eletricamente, os campos elétricos também influenciarão seu fluxo.

Difusão lipídica

É o processo de difusão mais importante, devido à enorme quantidade de barreiras lipídicas que separam os compartimentos corporais. A facilidade com que uma molécula se desloca do meio aquoso para o lipídico é determinada pelo coeficiente de partição lipídico: aquoso. Além disso, o pH influencia o transporte de ácidos e bases fracos. A equação de Henderson-Hasselbalch determina a proporção entre a forma ionizada, hidrossolúvel, e a não ionizada, lipossolúvel, como veremos a seguir.

Transporte mediado por carreadores

Há mediação de carreadores em diversas modalidades de transporte de substâncias através das membranas. A *difusão facilitada* é a passagem de substâncias através de um

4 – Introdução

carreador a favor do gradiente eletroquímico e sem gasto, como ocorre na penetração da glicose no músculo através da proteína GLUT4 (transportador de glicose sensível à insulina). O transporte imediato de substâncias contra um gradiente eletroquímico através de um carreador é definido como *transporte ativo*, cujo exemplo clássico é a bomba Na^+/K^+ ATPase. No entanto, é possível haver um *transporte ativo secundário*, no qual se usa energia armazenada em um gradiente para mover outra molécula contra seu gradiente de concentração; é o caso, por exemplo, dos transportadores de glicose dependentes de Na^+ (SGLT1 e 2), que utilizam o gradiente de Na^+ estabelecido pela Na^+/K^+ ATPase. Também precisamos conhecer os *transportadores de eliminação* das drogas, como a glicoproteína-P, codificada pelo gene 1 de resistência a múltiplas drogas (MDR1), que expulsa das células os compostos absorvidos por difusão e pode conferir resistência a alguns fármacos, como os quimioterápicos.

Endocitose e exocitose

Devido ao tamanho molecular ou à permeabilidade, algumas substâncias só conseguem atravessar membranas quando são englobadas pela membrana e formam uma vesícula no interior da célula (*endocitose*). É o caso da absorção da vitamina B_{12} , que se liga ao fator intrínseco para ser absorvido pelo enterócito e cair na circulação sanguínea. Esse processo depende da presença de receptores específicos. O processo de *exocitose* é responsável pela fusão dessas vesículas novamente com a membrana plasmática das células e a expulsão das substâncias para o meio extracelular, como ocorre com os neurotransmissores na fenda sináptica.

Lei de difusão de Fick

A lei de difusão de Fick descreve matematicamente os processos de difusão:

$$\text{Fluxo} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{área de troca} \times \text{coeficiente de permeabilidade}}{\text{espessura da membrana}}$$

Na equação:

- C_1 : concentração mais alta.
- C_2 : concentração mais baixa.
- Coeficiente de permeabilidade: medida de mobilidade das moléculas. O coeficiente de partição lipídio:aquoso determina a facilidade com que uma substância sai do meio aquoso e entra na membrana lipídica.

Equação de Henderson-Hasselbalch e os eletrólitos fracos

Muitos dos fármacos utilizados são ácidos ou bases fracos e estão presentes nas formas ionizada e não ionizada. A forma não ionizada é a mais lipossolúvel e que se difunde mais facilmente pela membrana celular. A proporção entre as formas ionizada e não ionizada de uma substância é definida pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\log \frac{[\text{forma ionizada}]}{[\text{forma não ionizada}]} = pK_a - pH$$

O pK_a é o pH onde as concentrações das formas ionizada e não ionizada são iguais. É importante lembrarmos a forma de dissociação das substâncias:

- Ácidos fracos: $\text{HA} \leftrightarrow \text{A}^- + \text{H}^+$
- Bases fracas: $\text{BH}^+ \leftrightarrow \text{B} + \text{H}^+$

Por observação, podemos confirmar que haverá mais ácido fraco na forma lipossolúvel (não ionizada) no meio ácido e mais fármaco básico na forma lipossolúvel em pH alcalino. Esta informação é importante para entendermos o fenômeno de *sequestro iônico*, o qual indica que no equilíbrio dinâmico, o fármaco ácido acumula-se no lado mais básico da membrana e o fármaco básico no lado mais ácido.

ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE

Definimos *absorção* como a transferência do fármaco para a circulação, enquanto *biodisponibilidade* indica a porcentagem de droga inalterada que atinge a circulação sistêmica após a administração por qualquer via. Um fármaco administrado por via oral, por exemplo, é absorvido pelo estômago e pelo intestino, mas isso depende das características do preparado e de suas propriedades físico-químicas. Além disso, o fármaco passará pelo fígado e, dependendo da capacidade metabólica e excretora deste órgão, uma parte da dose poderá ser inativada e excretada na bile (*efeito de primeira passagem*).

Administração oral

A administração oral indica à absorção de drogas pelo trato gastrointestinal. As preparações líquidas atingem

rapidamente o intestino delgado e passam a ser absorvidas. Os comprimidos ou cápsulas convencionais devem se desintegrar no estômago ou no intestino delgado, para que sejam dissolvidos e absorvidos. São chamados de drágeas os comprimidos recobertos por revestimento resistente à ação gástrica, que só se desintegram no intestino para liberação da droga ativa.

De acordo com a teoria apresentada para dissociação de ácidos e bases fracos, tenderíamos a imaginar que os ácidos fracos são mais bem absorvidos no estômago. No entanto, a mucosa gástrica encontra-se recoberta por uma camada de muco e apresenta uma área pequena, enquanto a mucosa do intestino proximal apresenta vilosidades que aumentam consideravelmente a sua área de absorção. Assim, a maior parte da absorção ocorre no intestino, sendo que a absorção dos ácidos fracos é maior quanto mais rápido o esvaziamento gástrico.

Há também as formulações de liberação controlada, desenvolvidas para permitir uma absorção uniforme e lenta da droga, diminuindo a frequência de administração e permitindo a manutenção do efeito terapêutico por longos períodos. Medicamentos de liberação aumentada possuem maior velocidade de absorção, devido, por exemplo, à redução do tamanho das partículas.

Apesar de ser a via de administração mais conveniente e econômica, a ingestão oral apresenta algumas limitações, sobretudo a necessidade de colaboração do paciente e a irregularidade da absorção.

Administração sublingual

Comprimidos sublinguais são colocados sob a língua para absorção e início de ação rápidos ou para evitar metabolização hepática, já que a drenagem venosa da boca dirige-se diretamente para a veia cava superior.

Administração retal

É uma via alternativa para administração em crianças ou pacientes com quadros de vômito ou rebaixamento do nível de consciência. As drogas são administradas na forma de supositórios (sólidos) ou enemas, preparações líquidas comumente usadas para estimular evacuações ou infusão de contraste radiológico. Cerca de metade do fármaco absorvido é metabolizada pelo fígado, sofrendo efeito de primeira passagem menor que na ingestão oral. No entanto, a absorção é irregular ou incompleta e a mucosa retal é facilmente irritável.

Administração transdérmica

A absorção depende da superfície de aplicação do fármaco e de sua lipossolubilidade, pois a epiderme é uma barreira

lipídica. Já a derme é amplamente vascularizada e permeável a vários solutos. A preparação da droga em veículos oleosos e a fricção sobre a pele pode aumentar a absorção, assim como curativos oclusivos permitem maior hidratação da pele e conseguinte melhor absorção. O termo *administração intradérmica* refere-se à injeção de pequenos volumes na camada dérmica, para diagnóstico ou imunização.

Administração intravenosa

Também chamada de *endovenosa*, esta administração apresenta biodisponibilidade completa do fármaco e possibilita o controle da liberação com precisão e rapidez. A administração por via intravenosa exige monitorização cuidadosa da resposta do paciente e muitas vezes não pode ser revertida. A via pode ser utilizada para administrações rápidas, como nas indicações de trombólise na síndrome coronariana aguda, ou lentas, como na antibioticoterapia em bomba de infusão.

Administração subcutânea

A injeção subcutânea de um fármaco, em geral, apresenta absorção constante e lenta, provocando efeito prolongado. Além disso, pode-se alterar as propriedades físico-químicas do fármaco, alterando o tempo de absorção, como acontece nas diferentes apresentações de insulina. Também é possível utilizar vasoconstritores para retardar a absorção e prolongar o efeito, como nos preparados de anestésico local. É preciso ficar atento, pois alguns fármacos irritam os tecidos e podem causar intensa dor local e necrose.

Administração intramuscular

A injeção intramuscular é realizada em músculos esqueléticos, afastada de nervos e vasos, principalmente no glúteo máximo, no deltoide e no vasto lateral. A administração por essa via forma um depósito do fármaco no músculo, prolongando o tempo de absorção. A absorção em veículos oleosos e suspensões é lenta e constante. Em geral, a absorção glútea é mais lenta que a absorção no deltoide e no vasto lateral, provavelmente por conta da extensão e irregularidade da camada adiposa (que muitas vezes pode causar uma aplicação subcutânea). Essa via é usualmente utilizada para aplicação de antibióticos e drogas que seriam irritantes para o tecido adiposo.

Administração intra-arterial

A injeção intra-arterial elimina o efeito de primeira passagem e a eliminação pelos pulmões. É utilizada para

localizar o efeito em uma região ou órgão, como, por exemplo, no tratamento de neoplasias hepáticas e tumores de cabeça e pescoço.

Administração intraóssea

É utilizada, sobretudo em crianças, quando o acesso venoso está dificultado e em situações de emergência, para infusão de drogas, volume e hemoderivados. É uma importante via de acesso em situações de choque e parada cardiorrespiratória.

Administração intracardiaca

É uma via raramente utilizada. Serve para estímulo cardíaco com adrenalina.

Administração intratecal ou subaracnóidea

Consiste na injeção de drogas no espaço subaracnóideo, situado entre a aracnoide e a pia-máter (em contato íntimo com a dura-máter) e composto pelo líquido cefalorraquidiano. Utiliza-se essa via para raquianestesia, com infusão de anestésicos locais e opiáceos, ou para infusão de quimioterápicos, como o metotrexato, no combate a neoplasias de sistema nervoso central.

Administração peridural ou epidural

É caracterizada pela infusão de drogas entre a dura-máter (anteriormente) e as paredes ligamentosas e ósseas do canal espinhal. Esse espaço virtual é preenchido por tecidos adiposo e conjuntivo frouxo, apresentando um plexo venoso importante, formado pelas veias vertebrais internas, que drena o sangue das meninges e dos corpos vertebrais para as veias segmentares. Esta via pode ser utilizada para analgesia, como ocorre nos bloqueios peridurais.

Administração inalatória

Por conta da extensão do tecido pulmonar, a absorção é grande e o acesso à circulação sistêmica é rápido. Além disso, evita-se o efeito de primeira passagem pelo fígado. Pode ser utilizada para administração de anestésicos voláteis e também para aplicação local dos fármacos, no caso de doença pulmonar. Como o início da ação da droga é bastante rápido, um acesso vascular para atuar em situações de emergência pode ser necessário, no caso de reações locais e sistêmicas.

Administração intranasal

As drogas administradas por essa via geralmente são usadas por conta de seu efeito local, sendo rapidamente absorvidas devido à extensa vascularização. As preparações são aplicadas na forma de gotas ou *spray*. Pode haver um edema crônico da mucosa, no caso do uso de doses maiores que as recomendadas ou por períodos mais prolongados.

Administração ótica

Esta via é utilizada para a ação local das drogas (orelha externa). Em geral, são empregados analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos.

Administração oftálmica

São utilizadas drogas sob a forma de colírios ou pomadas, para ação direta. Também podem ser aplicadas injeções, quando a ação desejada é intraocular ou se deseja o efeito rápido, como no caso de infecções agudas da câmara anterior. Para anestesia, pode ser realizada a injeção retrobulbar.

Administração vaginal

Deve ser usada quando se deseja a obtenção de efeitos locais. Apesar de haver absorção sistêmica, o ciclo menstrual e as secreções vaginais tornam-na bastante irregular. Há preparações na forma de pomadas, géis e comprimidos e, em geral, é necessário usar um aplicador para inserir a droga.

Administração intrauterina

É a via utilizada no caso da implantação do dispositivo intrauterino (DIU), que tem liberação controlada de anti-concepcional diretamente no endométrio. Com a aplicação direta no órgão alvo, diminui-se a ação sistêmica da droga. No entanto, há a presença de numerosos efeitos adversos e importantes contraindicações.

Administração peniana e ureteral

São vias utilizadas para o tratamento da disfunção erétil, com injeção intracavernosa ou aplicação de gel via endouretral.

DISTRIBUIÇÃO

Após ser absorvido, o fármaco se distribui para os líquidos intracelulares e intersticiais. Além das características do fármaco, estes vão determinar a sua taxa de liberação, o débito cardíaco, o fluxo regional, a permeabilidade capilar e o volume tecidual. Os órgãos mais vascularizados e bem

irrigados, como fígado, rins e cérebro, recebem a maior parte da droga, enquanto a distribuição para os outros tecidos é mais lenta. Com exceção do sistema nervoso central, a difusão da droga para o líquido intersticial ocorre de modo rápido, visto que as membranas endoteliais são bastante permeáveis. O principal fator determinante da passagem do fármaco do sangue para os tecidos é a ligação às proteínas plasmáticas. O *sequestro iônico* é pequeno, visto que a diferença de pH é baixa (o pH dos tecidos, em média, é 7,0, enquanto do sangue é 7,4).

A albumina é a principal proteína carregadora de fármacos ácidos; os fármacos básicos são carregados ligados à glicoproteína ácida α_1 . Essa ligação é geralmente reversível. A relação entre o fármaco livre e o ligado às proteínas é determinada pela concentração do fármaco, pela afinidade e pelos locais de ligação da droga. Além disso, fatores patológicos podem alterar essa relação. Na hipalbuminemia, há aumento da fração livre do fármaco. Em pacientes com resposta de fase aguda, há maior concentração de glicoproteína ácida α_1 , o que amplia a ligação de fármacos básicos.

A ligação das drogas às proteínas plasmáticas não é seletiva e possui grande capacidade de ligação, assim fármacos com características físico-químicas semelhantes podem competir entre si. Para a maioria dos agentes terapêuticos, os efeitos tóxicos causados por esse fator não são relevantes. A alteração da concentração dos fármacos no estado de equilíbrio (sangue \leftrightarrow tecidos) só vai se alterar quando for modificada a posologia das drogas ou a depuração do fármaco livre no sangue. Essa ligação às proteínas é importante, pois limita a concentração da droga no seu local de ação, bem como limita a taxa de filtração glomerular do fármaco (essa ligação não regula a excreção tubular e a biotransformação, que reduzem a fração de fármaco livre e deslocam o equilíbrio anteriormente estabelecido).

Algumas drogas podem se ligar a compostos celulares, como proteínas e fosfolípidos, e se acumular em tecidos específicos, em uma concentração maior que a encontrada no espaço extracelular; em geral, essa ligação é reversível. O acúmulo do fármaco nos tecidos pode ser um fator para prolongar a ação local ou o efeito sistêmico depois da distribuição sanguínea. Também pode haver efeitos tóxicos locais, como a ação da gentamicina nos rins. O tecido adiposo é um importante reservatório para drogas lipossolúveis, e como apresenta irrigação escassa, a liberação é lenta e estável. Por exemplo, depois de três horas da administração de tiopental (barbitúrico), 70% da droga pode estar depositada na gordura. Metais pesados podem se acumular nos ossos e destruir a medula óssea, reduzindo o fluxo sanguíneo e aumentando o efeito reser-

vatório. A liberação lenta do metal causa toxicidade, geralmente muito tempo depois da exposição.

Os fármacos também podem ser redistribuídos do seu local de ação para outros tecidos, sendo este um fator importante para a cessação do efeito farmacológico da medicação, especialmente no caso de compostos altamente lipossolúveis com atuação no sistema nervoso central. O tiopental, barbitúrico utilizado em anestésias ou na sedação de pacientes com isquemia focal, com o objetivo de neuroproteção, atinge sua concentração cerebral máxima em aproximadamente um minuto após a administração intravenosa. No entanto, a concentração plasmática diminui na medida em que a droga se difunde para outros tecidos menos irrigados, como os músculos, causando rápido término do efeito.

Ao tratarmos sobre o sistema nervoso central, precisamos entender suas características peculiares. A barreira hematoencefálica é constituída pelo próprio endotélio dos capilares cerebrais: como as células endoteliais possuem junções de oclusão contínuas, não ocorre transporte paracelular, sendo a penetração das substâncias dependente da transferência transcelular e, portanto, da lipossolubilidade da droga. No plexo coroide, existe estrutura semelhante entre o líquido cefalorraquidiano e o sangue, no entanto, as oclusões contínuas se localizam entre as células epiteliais. No sistema nervoso central também há a presença de transportadores de membrana, responsáveis pelo efluxo de fármacos das células, como a glicoproteína-P, que vimos anteriormente. Esses mecanismos explicam como a dose plasmática ideal de uma droga pode não atingir os efeitos desejados no SNC. Mecanismos semelhantes acontecem em outros órgãos, como os testículos.

A transferência placentária de fármacos tem suma importância clínica, pois algumas drogas podem causar efeitos adversos e anomalias no feto. O plasma fetal tem pH de 7,0 a 7,2, portanto, fármacos básicos sofrem sequestro iônico do sangue materno. Além disso, a lipossolubilidade e a extensão da ligação com proteínas plasmáticas são fatores determinantes do transporte transplacentário. Também existem transportadores de efluxo que limitam a exposição fetal, no entanto, existem transportadores de afluxo que, até certo ponto, tornam o feto exposto a todos os fármacos que a mãe utiliza.

EXCREÇÃO

Os fármacos hidrossolúveis são mais facilmente excretados que os apolares, com exceção da excreção pulmonar. Assim, os compostos lipossolúveis precisam ser metabolizados para serem excretados.

A excreção renal é o mecanismo mais importante para eliminação de drogas e metabólitos, sendo composto por três processos: filtração glomerular, reabsorção tubular passiva e secreção ativa no túbulo. Como apenas a fração plasmática livre das drogas é filtrada, a extensão da ligação plasmática é um fator determinante para a excreção renal, além da taxa de filtração glomerular. A quantidade de fármaco no líquido tubular é aumentada pela presença de carreadores no túbulo proximal, que realizam transporte ativo, sendo importante destacar a glicoproteína-P e a proteína 2 de multirresistência aos fármacos (MRP2). No túbulo distal, ocorre reabsorção ativa por transportadores de membrana. Por todo o túbulo, as formas não ionizadas das drogas são reabsorvidas passivamente, através do gradiente gerado pela reabsorção de Na^+ e outros eletrólitos. Com a acidificação da urina no túbulo proximal, os ácidos fracos predominam na forma não ionizada e são reabsorvidos em maior quantidade. Com a alcalinização do meio, há mais excreção de ácidos fracos; o mesmo raciocínio é válido para as bases fracas. A alcalinização ou a acidificação da urina podem ser úteis em casos de intoxicação, como é o caso dos salicilatos, um ácido forte que tem sua excreção aumentada com a alcalinização da urina.

Os fármacos e metabólitos também podem ser secretados ativamente por transportadores na parede dos hepatócitos e excretados na bile. Além disso, os enterócitos possuem carreadores que podem secretar diretamente substâncias na luz intestinal. No intestino, pode haver reabsorção das drogas, num processo de reciclagem enteroepática, o que permite a administração de algumas substâncias por via oral para impedir esse processo e aumentar a excreção da droga. A excreção dos fármacos nas lágrimas, no suor e na saliva é praticamente desprezível. O leite materno também é fonte de excreção de drogas. Como o leite é mais ácido que o plasma da mãe, há maior concentração de fármacos básicos no líquido, causando exposição ao lactente. A excreção pulmonar é especialmente importante para os anestésicos inalatórios.

METABOLISMO

A excreção renal de fármacos lipofílicos em sua forma original é pouco relevante, pois boa parte da droga inalteredada filtrada é reabsorvida nos túbulos. Assim, a metabolização em formas mais hidrofílicas é essencial para a excreção, transformando as drogas em substâncias mais polares e inativas.

A biotransformação dos fármacos acontece em dois tipos de reação. O primeiro delas, ou reações da fase I, consiste na introdução ou exposição de um grupo funcional dos

compostos originais, como hidrólise, resultando em perda da atividade farmacológica. Esse tipo de reação também pode ocorrer na transformação de um pró-fármaco administrado para a forma ativa, dentro do organismo. O segundo grupo de reações são as reações de conjugação da fase II, em que a droga ou um metabólito é ligado covalentemente a uma substância endógena, como ácido glicurônico ou aminoácidos, e é inativado e excretado rapidamente.

O principal órgão envolvido na biotransformação dos fármacos é o fígado, mas os rins, os pulmões e o trato gastrointestinal também exercem seu papel. É importante destacar o papel do epitélio intestinal ou do fígado em realizar o metabolismo de primeira passagem das drogas administradas por via oral, limitando a disponibilidade dos fármacos. Em termos citológicos, as reações da fase I geralmente ocorrem no retículo endoplasmático liso, enquanto as reações da fase II são citosólicas. As mitocôndrias e a membrana celular também são importantes para a biotransformação dos fármacos, destacando-se a ação do citocromo P450.

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

A farmacocinética clínica estuda a relação entre a concentração do fármaco nos líquidos biológicos e os efeitos farmacológicos da droga, seja o efeito desejado, efeitos tóxicos ou algo não relatado. Essa relação pode ser direta, como também pode não ser muito clara. Na maioria dos casos, a concentração dos fármacos na circulação sistêmica se relaciona com a concentração nos locais de ações. Em suma, é importante para aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos indesejáveis das medicações.

Depuração

A depuração de uma droga equivale à taxa com que o fármaco é eliminado por todas as vias, em relação à concentração no líquido biológico mensurado, por exemplo, o plasma. Assim, calculamos:

$$CL = \frac{\text{taxa de eliminação da droga}}{C}$$

CL é o *clearance* da droga e C é a concentração do fármaco no líquido estudado. Então, com um *clearance* constante, a taxa de eliminação da droga será diretamente proporcional à concentração plasmática. Essa regra vale para a maioria dos fármacos, que seguem uma cinética de primeira ordem, onde a taxa de eliminação é uma função linear da concentração da droga, na qual a ação de enzimas e transportadores que metabolizam e excretam a dose é

constante. Para os fármacos de cinética de ordem zero, o raciocínio é diferente, pois os transportadores estão saturados, então a quantidade de droga excretada por unidade de tempo permanece constante, mas não a sua taxa de eliminação.

Como o nosso organismo possui diversos mecanismos de excreção das drogas, como vimos anteriormente, é importante saber que a depuração dos fármacos é aditiva, ou seja:

$$CL \text{ sistêmico} = CL \text{ renal} + CL \text{ hepático} + CL \text{ outros}$$

Em relação à depuração hepática, podemos dizer que, em geral, a taxa de eliminação dos fármacos não é limitada por processos intra-hepáticos, mas pelo fluxo de sangue que chega ao fígado, especialmente para as drogas com taxas de depuração elevadas. No entanto, em caso de hepatopatia, existem alterações da depuração intrínseca relevantes para os fármacos com baixa depuração, por conta das alterações patológicas dos hepatócitos. Esse processo semelhante vale para a indução enzimática.

A doença renal pode alterar os processos de filtração glomerular, de secreção nos túbulos e de reabsorção tubular. As alterações nas nefropatias vão variar de acordo com o volume de líquido filtrado pelo glomérulo, a atividade dos transportadores que fazem secreção ativa nos túbulos, o processo de reabsorção, as alterações nas ligações proteicas das drogas, o fluxo sanguíneo renal e o número de néfrons funcionantes.

Volume de distribuição

O volume de distribuição de um fármaco (V) relaciona a quantidade da droga no organismo com a sua concentração (C), de tal forma que:

$$V = \frac{\text{quantidade da droga no organismo}}{C}$$

Este dado reflete a extensão da presença da droga no extravascular, isto é, exceto no plasma. Essa variável depende da ligação dos fármacos com as proteínas plasmáticas e teciduais, do coeficiente de distribuição do fármaco pela gordura e da acumulação em tecidos mal irrigados, além de fatores como idade, sexo e doenças pré-existentes. Observa-se que as drogas são eliminadas do organismo de acordo com o equilíbrio estabelecido entre o plasma e os tecidos e também dentro dos próprios tecidos.

Meia-vida

A meia-vida ($T_{1/2}$) se refere ao tempo necessário para reduzir a concentração da droga pela metade. Em geral,

as drogas não seguem um padrão linear de declínio, mas um padrão multiexponencial e, portanto, é necessário calcular mais de um valor de meia-vida na curva.

A depuração corresponde à capacidade de eliminação de uma droga; então, quando a depuração diminui, a meia-vida da substância aumenta. Mas essa relação só é verdadeira quando o volume de distribuição não se altera, isto é, quando a meia-vida de uma droga não é alterada em função do depósito da substância em um tecido, por exemplo.

Estado de equilíbrio

O estado de equilíbrio refere-se ao ponto quando a eliminação do fármaco é igual a sua taxa de disponibilidade. No intervalo entre as administrações do fármaco, a concentração varia com a absorção e excreção da droga.

Biodisponibilidade

A quantidade de uma droga que atinge a circulação sistêmica não depende exclusivamente da dose administrada, mas também da porcentagem da droga que não sofre efeito de primeira passagem, correspondendo a uma fração. Essa fração equivale à biodisponibilidade do fármaco. Apesar da taxa de absorção não influenciar a concentração da droga no estado de equilíbrio, ela interfere no tratamento. Por exemplo, se uma infusão intravenosa for realizada de maneira rápida, ela gerará uma concentração inicial muito elevada, que diminuirá no decorrer da distribuição. No entanto, se o mesmo fármaco for administrado lentamente, como por uma bomba de infusão, a distribuição ocorrerá conjuntamente à absorção e evitar-se-ão concentrações de pico elevadas. Esse fator é muito importante para justificar por que algumas drogas devem ser administradas lentamente, a fim de evitar efeitos adversos e toxicidade.

LEITURA COMPLEMENTAR

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana do Brasil, 2006.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. *Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

DeLUCIA, R. (coord.). *Farmacologia Integrada*. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 10. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

SILVA, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Princípios de Farmacodinâmica

Klaus Nunes Ficher ♦ Luiz Fernando dos Reis Falcão

INTRODUÇÃO

A *farmacodinâmica* é o campo da farmacologia que estuda a ação dos fármacos sobre o organismo, isto é, os efeitos das medicações e o mecanismo de como essas substâncias atuam. Os efeitos de um fármaco resultam de sua interação com as moléculas do corpo; a alteração das atividades bioquímicas ou biofísicas dessas moléculas gera os seus efeitos.

É importante entendermos o conceito de *receptor*, que é um componente orgânico que interage com uma droga e inicia uma série de eventos e reações que desencadeiam os seus efeitos. Na verdade, os fármacos não produzem propriamente os efeitos, eles modificam funções intrínsecas da fisiologia do organismo.

Os receptores farmacológicos, em geral, são proteínas. No entanto, outras substâncias, como os ácidos nucleicos, podem atuar como receptores, a exemplo da atuação de alguns quimioterápicos.

Podemos classificar os fármacos de acordo com as consequências de sua ligação com um receptor:

- **Agonista:** liga-se ao receptor ativando uma resposta biológica. Isto é, simula um sinalizador endógeno do receptor, gerando o mesmo efeito.
- **Antagonista:** liga-se ao receptor e não produz efeito direto, impedindo a ligação do estimulador endógeno.
- **Agonista parcial:** liga-se ao receptor produzindo uma resposta menor do que a produzida por um agonista “completo”.

A interação entre a droga e o receptor pode ocorrer por meio de qualquer ligação química conhecida e, na maioria dos casos, envolve diferentes tipos de ligação. As ligações covalentes quase sempre prolongam a interação entre o fármaco e seu receptor. Os receptores apresentam seletividade de ligação, isto é, só interagem com ligação específica. Além disso, as moléculas reguladoras alteram sua função quando se ligam a um fármaco, produzindo o efeito farmacológico. As moléculas não reguladoras, como as proteínas plasmáticas, são receptores inertes, pois a ligação com as drogas não altera as funções orgânicas.

ESTRUTURA DOS RECEPTORES E AFINIDADE FÁRMACO-RECEPTOR

A afinidade de uma droga por um receptor é determinada pela estrutura da substância e pode ser mensurada através da constante de dissociação, que mede a força de interação. Este conceito é muito importante para o desenvolvimento de novos fármacos. Algumas alterações na formação de uma droga, por exemplo, podem causar o mesmo efeito farmacológico, mas podem alterar a relação entre efeito esperado e efeito adverso. As variações químicas dos receptores também alteram a ação das drogas e esse assunto vem sendo profundamente explorado pela *farmacogenética* e permitirá, num futuro próximo, a otimização individualizada da terapêutica, com base em fatores constitucionais dos pacientes.

A localização do receptor no organismo também é fator determinante da ação das drogas. Moléculas reguladoras comuns a muitas células interagem com fármacos que possuem ação sistêmica e, portanto, o efeito farmacológico ocasiona toda uma alteração orgânica que pode ser potencialmente tóxica e fatal para o indivíduo. Receptores presentes em poucas células ou grupos celulares interagem com drogas que apresentam ações mais específicas, mais localizadas, e, em geral, causam menos efeitos adversos.

Entendemos que os receptores possuem duas funções básicas, que são a captação de um ligando (que pode ser um fármaco ou um componente endógeno) através do *domínio de acoplamento* e a sinalização de uma mensagem através do *domínio efetor*. A ação reguladora de um receptor pode ser direta ou ativar uma cascata de reações, envolvendo a participação de moléculas *transdutoras* na via de transdução do sinal. Também é comum que o componente efetor não seja o alvo direto de um fármaco, mas sim um *segundo mensageiro*, como o trifosfato de inositol ou o Ca^{2+} .

No organismo, os receptores se apresentam sobre duas formas, ativa e inativa, que convivem em estado de equilíbrio, com uma geração basal da regulação do receptor. Quando um fármaco possui maior afinidade pela forma ativa que pela inativa, ele é um agonista e desvia o equilíbrio para uma maior geração do efeito, podendo saturar o receptor de acordo com sua concentração e atingir uma ativação plena. Existem alguns fármacos que apresentam afinidade intermediária e geram resposta menor, estes são os agonistas parciais. Os antagonistas são fármacos que têm preferência pela forma inativa do receptor e o ocupam, impedindo que seja gerada qualquer resposta.

MECANISMO DE FUNCIONAMENTO DOS RECEPTORES

Receptores proteinoquinases e guanilatociclases

As proteinoquinases constituem um importante mecanismo de ação de receptores e agem provendo a fosforilação de diversos substratos intracelulares. A fosforilação altera as atividades bioquímicas do substrato proteico, a sua interação com outros componentes e, em geral, se dá em resíduos de tirosina. A estrutura é composta por um domínio de ligação na superfície extracelular, um componente transmembrânico e um domínio interno de proteinoquinase. Há diversas variações dessa família de receptores,

como os receptores nos quais o efetor intracelular é uma guanilatociclase, que age sobre o GTP formando GMP cíclico (cGMP), um segundo mensageiro capaz de ativar quinases dependentes de cGMP e modular atividades de várias outras enzimas.

Proteases de membrana

Na membrana celular existe uma série de proteases capazes de clivar ligandos e ativar a transdução de sinais. Um exemplo disso é a enzima conversora de angiotensina (ECA), presente no endotélio dos vasos pulmonares, que converte a angiotensina I em II, ativando-a.

Canais iônicos

A membrana plasmática possui canais iônicos controlados por ligandos, cuja sinalização celular ocorre por alteração do potencial eletroquímico. São estruturas compostas por diversas subunidades que se agrupam, formando um poro, cuja abertura e fechamento são controlados.

Receptores acoplados à proteína G

As proteínas G são transdutores de sinais que por meio da ligação do agonista ao receptor propagam um sinal através de enzimas efetoras, como adenilatociclase, fosfolipase C, entre outras. Com a ligação de um agonista, o GTP se liga à subunidade α da proteína G, que está acoplada a um dímero $\beta\gamma$, o qual é liberado quando ocorre a ativação do receptor. A proteína G pode estar acoplada à adenilatociclase, promover acúmulo de AMP cíclico (cAMP) e ativar quinases dependentes de cAMP. Outro mecanismo comum é a liberação de Ca^{2+} intracelular, através da ação da fosfolipase C sobre o bifosfato de fosfatidilinositol, formando diacilglicerol e trifosfato de inositol, que atua nos canais de Ca^{2+} do retículo endoplasmático.

Fatores transcricionais

Algumas proteínas solúveis de ligação ao DNA atuam como receptores e são reguladas por fosforilação ou associação com outros componentes celulares. O mecanismo de ação dos esteroides e do hormônio tireoidiano está incluso nesse grupo. Essas proteínas solúveis possuem dois domínios, um de ligação ao DNA e outro para acoplamento do ligando.

CONTROLE DOS RECEPTORES

Os receptores estão sujeitos a um processo regulador contínuo. A dessensibilização de um receptor, ou refrata-

riedade, é um estado no qual o efeito farmacológico é reduzido após exposição contínua a um agonista. Um fenômeno característico desse processo é conhecido por *down regulation*, isto é, a presença crônica de um agonista em excesso leva à hiporregulação do número de receptores. Os processos de dessensibilização podem estar relacionados à ação do agonista em apenas um único receptor, quando a ação do agonista em outro receptor gera a resposta farmacológica normal. Nessa situação, diz-se que a dessensibilização é homóloga. Por outro lado, todos os receptores podem estar refratários, situação conhecida por dessensibilização heteróloga.

De maneira contrária, existem mecanismos de supersensibilização, como o *up regulation*. Após um período de ausência de agonismo ou pela ação de antagonismo crônico, os receptores passam a ser expressos em maior número.

RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA

A resposta farmacológica provém da ocupação de um receptor por uma substância. Esse princípio básico pode ser demonstrado classicamente por uma curva dose-resposta, gráfico que representa o efeito observado em função da concentração de um fármaco. Como a faixa para apresentação plena de dose e resposta é muito grande, geralmente se utiliza o efeito em função do logaritmo da concentração.

Também é importante conceituar a DE_{50} , ou seja, a dose eficaz para produzir 50% da resposta. Dois agonistas podem ser comparados através de suas DE_{50} , isto é, a dose em que são capazes de produzir 50% do efeito máximo. Em suma, o agonista mais potente é aquele com menor DE_{50} .

A quantificação do efeito de um antagonista varia de acordo com seu mecanismo de ação. Os antagonistas

competitivos são aqueles que disputam com o agonista um mesmo local de ligação. Dessa maneira, a ação do antagonista é medida pela capacidade que ele tem em aumentar a DE_{50} do agonista de acordo com sua concentração. Em outras palavras, na presença de doses cada vez maiores de antagonista, são necessárias maiores doses de agonista para se obter 50% da resposta máxima. Esse desvio à direita na curva dose-resposta é sempre paralelo.

Há ainda os antagonistas não competitivos, que são aqueles que se dissociam lentamente do receptor, de modo que sua ação é quase irreversível. Nesses casos, o aumento da concentração do antagonista diminui a resposta máxima possível do agonista.

O efeito alostérico refere-se à ligação de um antagonista em outro local do receptor, que não o domínio de ligação do agonista. Nessa situação, a afinidade do receptor pelo agonista diminui de acordo com a dose de antagonista, isto é, ocorre diminuição progressiva do efeito máximo. O efeito alostérico também pode potencializar a ação de um agonista, desviando a curva dose-resposta para a esquerda.

LEITURA COMPLEMENTAR

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana do Brasil, 2006.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. *Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

DeLUCIA, R. (coord.). *Farmacologia Integrada*. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 10. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

SILVA, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Função Diencefálica e Integração Neurotransmissora

Neurotransmissores

Valdevino Pedro Messias Neto ♦ Alan Alves de Lima Cidrão ♦
Bruno Araújo Maciel ♦ Ítalo Bruno dos Santos Sousa

INTRODUÇÃO

A leitura deste capítulo deve proporcionar a você, caro leitor, a compreensão necessária acerca dos processos gerais de neurotransmissão e da atuação dos principais neurotransmissores* na regulação dos mecanismos fisiológicos do sistema nervoso central (SNC). Para pontuarmos uma visão clínica sobre o assunto, procuramos correlacionar as funções dos neurotransmissores com algumas patologias que surgem do desequilíbrio da homeostase desses neurotransmissores. Dessa forma, discutimos, de forma objetiva, a utilização de fármacos destinados ao tratamento dessas patologias.

A função primordial do SNC é integrar as informações que chegam a ele, com o propósito de aperfeiçoar as necessidades do organismo ante as demandas do ambiente. Essa é a função orgânica mais complexa da fisiologia humana: a cada minuto, o SNC recebe milhões de informações provenientes de diferentes órgãos e nervos sensoriais, que devem ser processadas objetivando a formulação de respostas mentais e/ou motoras. É imprescindível compreender os processos básicos pelos quais essas funções são executadas, de modo a formular estratégias terapêuticas ante as suas disfunções.

Para o perfeito funcionamento do SNC, é necessário que os neurônios, as principais células que o constituem, comuniquem-se entre si por meio de sinapses. Estas funcionam como pontos de confluência entre os neurônios, por onde a informação trafega.

De modo geral, no sistema nervoso predominam, quase com exclusividade, as sinapses químicas (que presumivelmente constituem uma evolução natural das sinapses elétricas – encontradas nas musculaturas cardíaca e lisa). Nessas estruturas, o primeiro neurônio (neurônio pré-sináptico) secreta no seu terminal uma substância química (o neurotransmissor), e este termina por atuar em proteínas receptoras presentes na membrana do neurônio subsequente (neurônio pós-sináptico), promovendo excitação, inibição ou modificando de outra forma a sensibilidade dessa célula.

A compreensão acerca do funcionamento das sinapses químicas é fundamental para entendermos a ação das drogas que atuam no SNC, uma vez que virtualmente todos os fármacos que agem sobre ele produzem seus efeitos por meio da modificação de alguma etapa da transmissão sináptica.

ESTRUTURA E FUNCIONAMENTO BÁSICOS DE UMA SINAPSE QUÍMICA

A microestrutura de uma sinapse química compreende os botões terminais (pés terminais ou botões sinápticos) do

* Para evitar confusões terminológicas e facilitarmos o entendimento, optamos por não separar conceitualmente neurotransmissor, neuromediador e neuromodulador. Dessa forma, estamos nos referindo ao neurotransmissor de modo abrangente, incluindo todos os mensageiros sinápticos.

neurônio pré-sináptico, a fenda sináptica e a membrana do neurônio pós-sináptico. A fenda, com dimensão aproximada de 200 a 300 angstroms, separa os componentes pré e pós-sinápticos (Fig. 3.1).

Nos botões terminais, nota-se a presença de duas estruturas internas importantes à atividade sináptica: as vesículas, que contêm os neurotransmissores, e as mitocôndrias dispersas. Na membrana dos neurônios pós-sinápticos, existe uma grande concentração de proteínas receptoras que funcionam como ligantes para as moléculas neurotransmissoras liberadas a partir dos pés terminais. Essas proteínas possuem dois componentes:

- Um componente que se exterioriza e se liga ao neurotransmissor.
- Um componente ionóforo que pode ser de dois tipos: canal iônico e ativador de segundo mensageiro.

Quando um potencial de ação atinge uma terminação pré-sináptica, ocorre a despolarização dessa terminação, ocasionando a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. A entrada de íons de cálcio no terminal pré-sináptico é o evento deflagrador da liberação das vesículas (exocitose) que contêm os neurotransmissores, processo que ainda não é totalmente conhecido.

Uma vez na fenda sináptica, os neurotransmissores se ligam aos receptores da membrana pós-sináptica. Quando resultam na ativação de canais iônicos, ocorre a permissão para passagem de determinados íons:

- *Cátions* (quando se trata de um canal catiônico): representados principalmente pelo sódio, sendo o

neurotransmissor, nesse caso, chamado de excitatório, uma vez que a passagem de sódio para o interior do neurônio acaba por excitá-lo.

- *Ânions* (quando se trata de um canal aniônico): representados principalmente pelo cloreto, sendo o neurotransmissor denominado inibitório, uma vez que a passagem de cloreto para o interior do neurônio acaba por aumentar a polaridade já existente, inibindo-o. Todo o processo relacionado aos canais iônicos (abertura e fechamento) ocorre em frações de milissegundos, fornecendo substrato para o rápido controle sobre os neurônios pós-sinápticos. No que se refere à ativação dos segundos mensageiros, trata-se de um processo mais elaborado e demorado, necessário para a realização de funções mais complexas (que necessitam de uma modulação neuronal prolongada, de segundos a meses após o neurotransmissor já ter cessado a sua função), a exemplo da consolidação da memória.

Deve ser ressaltada a importância da especialização evolutiva das sinapses químicas; elas possuem a primordial característica de condução unidirecional (do neurônio pré-sináptico ao neurônio pós-sináptico), o que permite que sinais sejam direcionados a alvos específicos, facilitando a realização das diversas atividades desempenhadas ao mesmo tempo pelo sistema nervoso. Além disso, foi a partir do desenvolvimento dessas sinapses que se tornou possível a modulação da informação conduzida entre as células nervosas; desse modo, a informação que emerge de um neurônio muitas vezes difere da que ele recebeu de outro neurônio. Por fim, as sinapses químicas executam ação seletiva: algumas vezes, bloqueiam sinais fracos; em outras, amplificam os sinais e, frequentemente, os distribuem para destinos diversos.

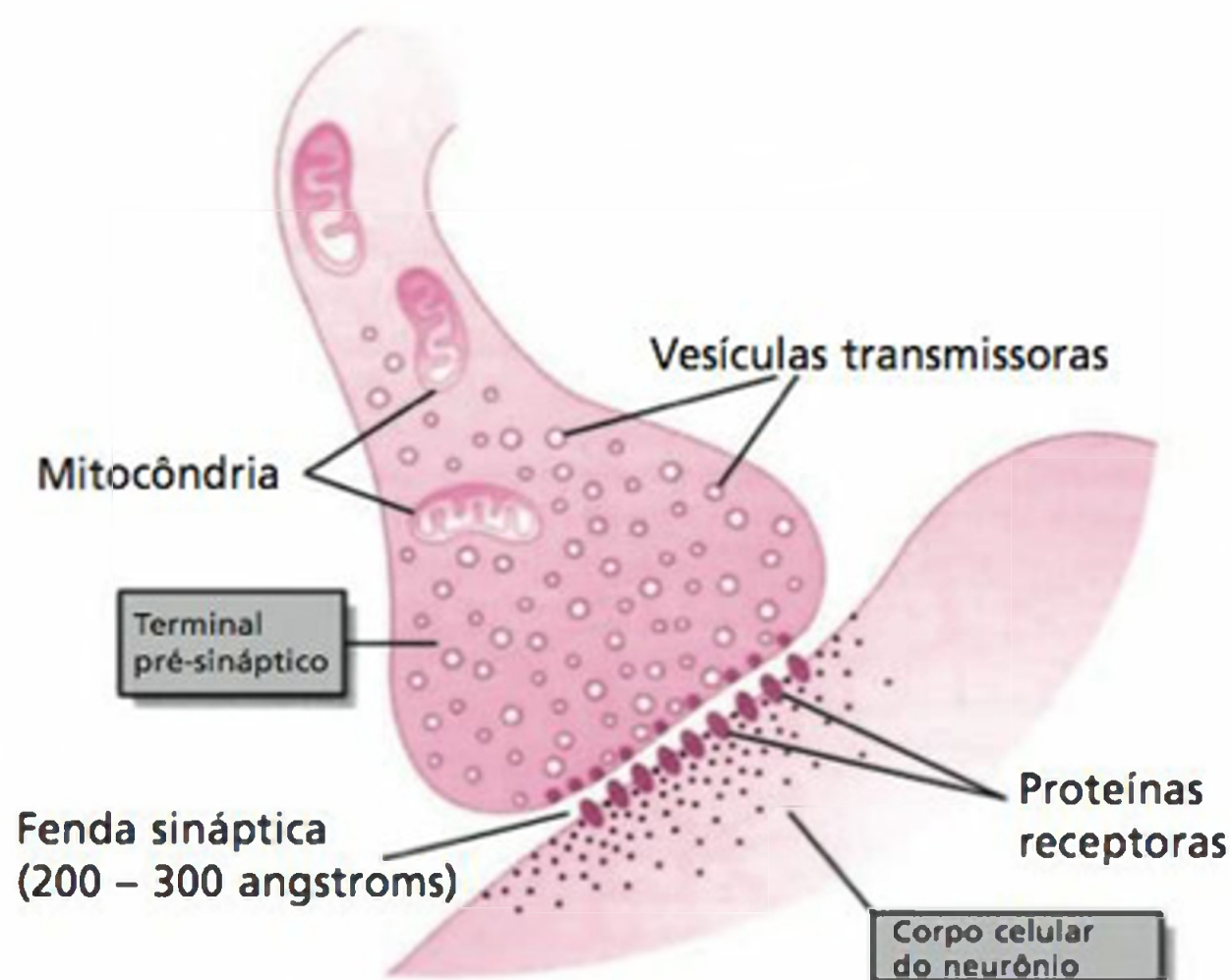


Figura 3.1 – Organização da fenda sináptica. Adaptado de Guyton e Hall¹.

OS MAESTROS QUÍMICOS DA MENSAGEM NERVOSA: NEUROTRANSMISSORES

Como já evidenciado, dentre todos os componentes da estrutura sináptica, os neurotransmissores são os responsáveis pela elaboração da informação que é transmitida de uma célula a outra. De modo geral, eles constituem moléculas relativamente simples que agem em áreas diversas do cérebro, apesar de específicas; dessa forma, um mesmo neurotransmissor pode exercer efeitos diferentes dependendo do local de ativação.

Um conceito fundamental à neurofarmacologia é o de que os fármacos que influenciam o comportamento e

melhoram o estado funcional dos pacientes com doenças neurológicas ou psiquiátricas atuam aumentando ou atenuando a eficácia das combinações específicas de ações dos neurotransmissores.

Para que a sinapse funcione adequadamente, ambos os neurônios (pré e pós-sinápticos) devem manter um complexo sistema de síntese e armazenamento das substâncias relevantes à transmissão sináptica. O neurônio pré-sináptico deve ser capaz, é claro, de sintetizar seus neurotransmissores.

De modo geral, os neurotransmissores podem ser agrupados em duas categorias: os neurotransmissores de moléculas pequenas e ação rápida e os neuropeptídeos, cujos representantes são evidenciados no Quadro 3.1.

Os neurotransmissores de pequenas moléculas relacionam-se com respostas rápidas, agudas, do sistema nervoso. A maior parte deles é sintetizada nos próprios pés terminais dos neurônios pré-sinápticos e penetram, por transporte ativo, nas vesículas sinápticas, onde ficam armazenados até a chegada de um potencial de ação. Agem na membrana pós-sináptica predominantemente por meio de interferência nos canais iônicos, promovendo excitação ou inibição. Uma vez executadas as suas funções, tanto a estrutura vesicular, que durante a exocitose se adere à membrana do neurônio pré-sináptico, como os neurotransmissores que estão na fenda sináptica são, em parte, reciclados. As mitocôndrias dos terminais pré-sinápticos fornecem o trifosfato de adenosina (ATP) necessário a esse fenômeno. O óxido nítrico é exceção a esse modelo, pois é sintetizado apenas quando necessário, não ficando armazenado nas vesículas sinápticas. Por essa razão, ele não sofre exocitose, apenas se difunde através dos terminais e se dirige ao neurônio pós-sináptico, onde não induz grandes alterações no potencial de membrana, mas leva a modificações nas funções metabólicas.

Os neuropeptídeos possuem tamanho molecular muito maior e exercem funções mais lentas e duradouras. O conhecimento acerca das funções dessas substâncias ainda é restrito, entretanto, sabe-se que a sua potência é muito superior quando comparada à dos neurotransmissores de moléculas pequenas, diferindo destes também no processo de síntese. Os neuropeptídeos são sintetizados no corpo celular como parte de moléculas proteicas nos ribossomos. Essas proteínas passam, em última instância, para o complexo de Golgi e são clivadas em unidades menores (o próprio neuropeptídeo ou o seu precursor). Nessa organela, eles são empacotados e liberados no citoplasma do corpo celular, e, por fluxo axoplasmático anterógrado, migram até os pés terminais, onde são liberados. Outro detalhe é o fato de que, por terem maior potência (mil vezes maior do que a dos neurotransmissores de molécula

Quadro 3.1 – Principais neurotransmissores presentes no corpo humano

Neurotransmissores de moléculas pequenas e de ação rápida

- Acetilcolina (Ach)
- Aminas
 - Norepinefrina
 - Epinefrina
 - Dopamina
 - Serotonina
 - Histamina
- Aminoácidos
 - Ácido γ -aminobutírico (GABA)
 - Glicina
 - Glutamato
 - Aspartato
 - Óxido nítrico (NO)

Neurotransmissores peptídicos de ação lenta ou fatores de crescimento

- Hormônios liberadores hipotalâmicos
- Peptídeos hipofisários
- Peptídeos que agem no intestino e no cérebro
 - Encefalina
 - Substância P
 - Gastrina
 - Colecistocinina
 - Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)
 - Neurotensina
 - Insulina
 - Glucagon
- De outros tecidos
 - Angiotensina II
 - Bradicinina
 - Calcitonina

Adaptado de Guyton e Hall¹.

pequena) e necessitarem de um processo mais complexo de síntese, são liberados em quantidades bem menores. Além disso, as suas vesículas não são reutilizadas.

Quanto às ações sobre a estrutura sináptica, os fármacos podem ser divididos nas categorias pré-sinápticas e pós-sinápticas. Os fármacos com ação pré-sináptica são os que interferem na síntese, armazenamento, metabolismo ou liberação dos neurotransmissores. A reserpina, por exemplo, esvazia as sinapses de monoamina do transmissor por meio de interferência no armazenamento intracelular. As anfetaminas, por outro lado, induzem a liberação de catecolaminas das sinapses adrenérgicas. Já os fármacos com ação pós-sináptica atuam sobre os receptores dos transmissores, podendo ter, entre outros, efeitos agonistas ou antagonistas.

A seguir, os principais grupos de neurotransmissores para a prática clínica serão abordados em detalhes.

NEUROTRANSMISSÃO ADRENÉRGICA

O estresse representa uma resposta do organismo a estímulos aversivos ou a situações desconhecidas, cuja finalidade é a adaptação do indivíduo à nova condição. O agente estressante pode ser físico, químico, emocional e social.

O estresse é uma situação tensa, *fisiológica ou psicológica*, que pode afetar as pessoas em todas as suas dimensões. A resposta ao estresse é influenciada por intensidade, duração e âmbito do agente estressor. Em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), o desenvolvimento de estresse está relacionado a consequências psicológicas como ansiedade, depressão, raiva, negação e dependência, além de alterações cognitivas, como o desenvolvimento de *delirium*, anteriormente conhecido como psicose da UTI.

Os principais mediadores da reação de estresse são as catecolaminas norepinefrina e epinefrina, liberadas pelo sistema nervoso simpático e pela medula da glândula suprarrenal, e os glicocorticoides liberados pelo córtex da suprarrenal.

Qualquer intervenção terapêutica que age na função adrenérgica que mencionarmos ocorre obrigatoriamente nas principais etapas que compõem a síntese, o armazenamento, a recaptção, o mecanismo e/ou, por fim, a ativação dos receptores das catecolaminas. Por se dar em caráter de modulação, as intervenções farmacológicas, resumidamente, ocorrerão inibindo ou estimulando a ação dos neurotransmissores, como veremos adiante.

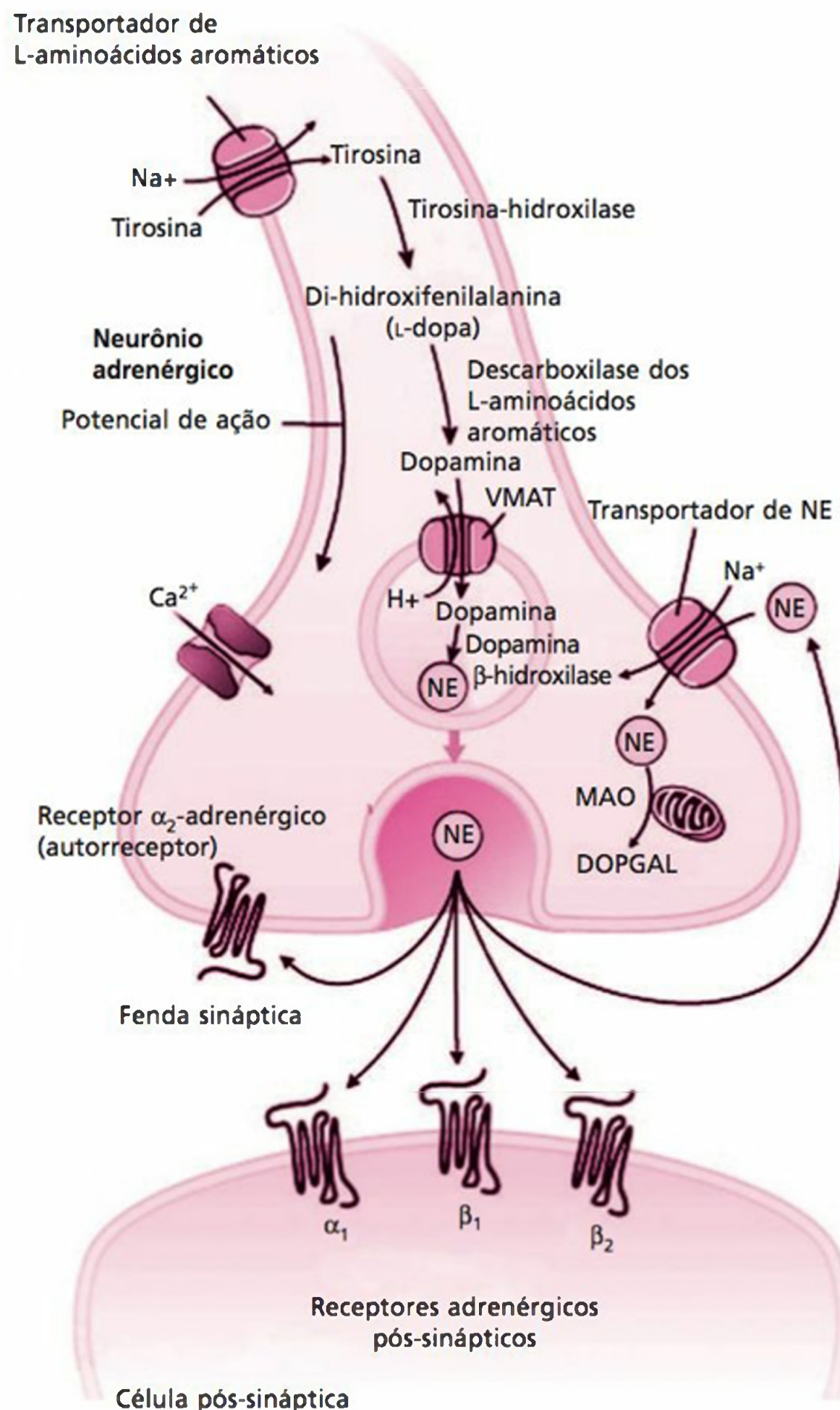
Síntese e armazenamento das catecolaminas

A síntese das catecolaminas (dopamina, norepinefrina e epinefrina) ocorre nos corpos celulares, em menor grau, mas principalmente nas terminações simpáticas, por meio de um aminoácido aromático em comum, a tirosina. São quatro etapas enzimáticas até a formação da epinefrina, sendo vulneráveis a alterações que podem levar à desregulação da homeostase da função adrenérgica. Ressalte-se que a maior parte da produção da epinefrina ocorre pela medula da glândula suprarrenal, enquanto os neurônios adrenérgicos produzem maior quantidade de norepinefrina.

As etapas na formação das catecolaminas são descritas a seguir (Fig. 3.2):

- A tirosina é transportada para o citoplasma do neurônio por meio de um transportador de L-aminoácidos aromáticos, valendo-se do gradiente de sódio para concentrar aminoácidos (além de tirosina, fenilalanina, triptofano e histidina).
- Ocorre a oxidação da tirosina em levodopa (L-dopa), por meio da enzima tirosina hidroxilase, importante por se tratar da etapa limitante do processo. Ou seja, ela regula a velocidade da produção das catecolaminas por meio de *feedback* negativo. O fármaco *α-metiltirosina* (não usado clinicamente) bloqueia essa enzima.
- A L-dopa é convertida em dopamina por uma descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos. O fármaco *carbidopa* bloqueia a dopa descarboxilase periférica e é usado no tratamento da doença de Parkinson.
- A dopamina produzida é transportada por meio de vesículas sinápticas, para isso é necessária a ação do transportador de monoaminas vesicular (VMAT), que se vale de uma bomba de prótons (H^+ -ATPase) presente na membrana vesicular para concentrar a dopamina no interior da vesícula. O fármaco *reserpina* age ao bloquear o acúmulo de norepinefrina mediado por carregador nas vesículas, sendo eficaz na hipertensão, mas causando depressão (cl clinicamente obsoleto, sendo citado aqui apenas como um protótipo para estudo).
- A dopamina é hidroxilada em norepinefrina pela dopamina β -hidroxilase. Muitos fármacos inibem essa dopamina, incluindo *agentes quelantes de cobre* e o *dissulfiram* (fármaco usado como coadjuvante no tratamento de alcoolismo crônico pelos seus efeitos no metabolismo do etanol), que, por conseguinte, conseguem causar uma depleção parcial dos estoques de norepinefrina e interferir na transmissão simpática.
- Para manter uma pressão osmótica adequada ao aumento do gradiente de concentração da norepinefrina, pensa-se que a esta se condensa uma molécula de ATP, que será liberada posteriormente pela exocitose junto com a norepinefrina.
- Na suprarrenal, já no citoplasma, ocorre a transformação da norepinefrina em epinefrina pela feniletanolamina *N*-metiltransferase (PNMT). A epinefrina é novamente transportada em vesículas, para armazenamento e liberação posterior.

De fato, a real importância da síntese de catecolaminas é que hoje se sabe que a gênese de muitas doenças encontra-se justamente na diminuição da produção desses



978-85-7288-950-6

Figura 3.2 – Vias de síntese e armazenamento, liberação e receptação das catecolaminas. Adaptado de Golan et al.².

neurotransmissores, por exemplo: depressão, doença de Parkinson e esquizofrenia, abordados adiante.

Liberação das catecolaminas

Existe uma quantidade considerável de norepinefrina no hipotálamo e em algumas áreas do sistema límbico, regiões de processamento do SNC (principalmente o sistema límbico), que geram sinais e iniciam a liberação de catecolaminas por meio de sinapses feitas por seus axônios em neurônios pré-ganglionares simpáticos nas colunas inter-

médio-laterais da coluna espinhal. Estes, por sua vez, projetam-se para os gânglios simpáticos, onde liberam acetilcolina (ACh), que ativa os receptores nicotínicos (canais seletivos de cátions que despolarizam a membrana neuronal). São nestes receptores que agem bloqueadores ganglionares como a *mecamilamina* e o *hexametônio*.

Por fim, quando ocorre a chegada de um potencial de ação nas terminações nervosas, como dos axônios pós-ganglionares simpáticos, os canais de cálcio regulados por voltagem passam a se abrir e o influxo de cálcio leva à exocitose das vesículas sinápticas contendo catecolaminas.

Entre os fármacos que agem na liberação da norepinefrina, há como exemplos a *guanetidina*, que causa bloqueio direto de sua liberação; a tiramina; a anfetamina; e a *efedrina*; além do *metilfenidato* e da *atomoxetina*, fármacos simpaticomiméticos de ação indireta que em nível central estimulam a sua liberação, mesmo na ausência de despolarização das terminações nervosas.

Agonistas e antagonistas dos receptores

Embora encontrados no SNC em quantidades menores do que outros neurotransmissores, as catecolaminas estão presentes na modulação de diversas funções vitais ao organismo. No sistema nervoso autônomo (SNA), participam dos mecanismos de “luta ou fuga”, que servem de protótipo para entendermos os mecanismos e o alcance das ações das catecolaminas, dos agentes simpaticomiméticos e mesmo de seus antagonistas, possibilitando, por conseguinte, o desenvolvimento de terapêutica adequada a diversas patologias, entre outras: hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, estados de choque, asma, angina ou depressão. Com esse intuito, classificaremos as ações que representam os mecanismos de “luta ou fuga” em sete categorias:

1. Por meio de ação excitatória periférica sobre alguns tipos de músculos lisos (glândulas salivares e sudoríparas ou vasos sanguíneos de pele, mucosas e rins).
2. Por meio de ação inibitória periférica em outros tipos de músculos lisos (parede intestinal, árvore brônquica ou vasos sanguíneos da musculatura esquelética).
3. Por uma ação excitatória cardíaca, representada por aumento do cronotropismo e do inotropismo.
4. Por ações metabólicas, com aumento da taxa de glicogenólise pelo fígado e musculatura esquelética, além da liberação de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo.
5. Por ação endócrina, por meio de modulação da secreção de insulina, renina e hormônios hipofisários.
6. Por meio de ações pré-juncionais, modulando a liberação de neurotransmissores, em que a função inibitória tem papel mais importante. Acredita-se que fisiologicamente a norepinefrina liberada possa regular sua própria liberação, justamente por intermédio de um efeito inibitório (retroalimentação autoinibitória). O fármaco *metildopa* dá origem a um falso transmissor (metilnorepinefrina), que é um agonista α_2 -adrenérgico potente, causando uma forte retroalimentação inibitória, sendo raramente usada como agente anti-hipertensivo.
7. Finalmente, agindo sobre o SNC, seja por meio da estimulação respiratória, do aumento do estado

de vigília e da atividade psicomotora ou da redução do apetite.

No que concerne aos efeitos, o que pode variar entre diferentes simpaticomiméticos ou simpaticolíticos está relacionado apenas com sua intensidade para cada efeito específico que se deseja atingir (apenas uma diferença quantitativa), tornando possível determinar uma única substância como modelo para determinada classe – a epinefrina no caso dos simpaticomiméticos, por exemplo.

Existem descritos dois tipos de receptores adrenérgicos (α e β) e seus respectivos subtipos (α_1 , α_2 , cada um desses dividido em três subtipos adicionais, e β_1 , β_2 e β_3), todos eles constituindo receptores acoplados à superfamília de proteínas G típicas, estando cada classe associada a um sistema específico de segundos mensageiros.

Os receptores α_1 -adrenérgicos ativam a fosfolipase C, resultando na produção dos segundos mensageiros trifosfato de inositol e diacilglicerol, que produzem seus efeitos principalmente pela liberação de Ca^{2+} intracelular, assim como pela ativação da proteinocinase C.

Os receptores α_2 -adrenérgicos estão acoplados negativamente à adenilato ciclase, com consequente diminuição do segundo mensageiro, o AMP cíclico (cAMP), assim como os canais de Ca^{2+} .

Todos os receptores β -adrenérgicos agem ao estimular a adenilato ciclase a produzir mais cAMP.

Os efeitos principais da estimulação dos receptores adrenérgicos e os fármacos envolvidos na estimulação ou inibição desses serão discutidos com maiores detalhes em capítulo específico.

No SNC, as vias noradrenérgicas têm origem em duas regiões distintas, o *locus ceruleus*, localizado nos núcleos da ponte caudal, e na área tegumentar lateral da formação reticular. A partir daí, surgem difusões onde um único neurônio noradrenérgico ramifica-se repetidas vezes para inervar uma região extensa. Da mesma forma que no sistema nervoso periférico, ocorre uma divisão dos receptores em α (α_1 , α_2 e seus subtipos) e β (β_1 , β_2 e β_3), sendo os subtipos α_2 e β_1 os mais predominantes.

A distribuição dos receptores no SNC parece indicar que os receptores α_1 se localizam principalmente nas regiões sensoriais e motoras do SNC, recebendo intensa inervação do *locus ceruleus*, e que os receptores α_2 se localizam nas regiões relacionadas com a sensibilidade e a motricidade visceral, como um sistema que integra informações autonômicas, sensoriais, viscerais e afetivas. Ressalte-se que a principal função desempenhada pelos receptores α_2 consiste na autorrecepção pré-sináptica inibitória para a liberação de catecolaminas.

Entre as principais ações das catecolaminas no SNC, está a regulação da pressão arterial, provavelmente pela

ativação de receptores α_2 no tronco encefálico. Na regulação dos estados afetivos, existe uma relação anatomo-funcional entre o *locus ceruleus* e o hipotálamo, servindo de base racional para o emprego de antagonistas α_2 no tratamento da depressão, enquanto a ativação dos receptores α_2 gera sedação e também analgesia. A ação concomitante entre o simpático periférico, pelo *locus ceruleus*, e o eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal coordena os mecanismos fisiológicos das respostas viscerais e comportamentais a situações de estresse.

Podemos afirmar que as catecolaminas possuem funções diferentes, embora relacionadas em suas respectivas áreas de atuação, o que se justifica por um sistema neural complexo e independente que se utiliza de diferentes tipos de catecolaminas – epinefrina, norepinefrina ou dopamina.

Recaptação e metabolismo das catecolaminas

Para o término de suas ações nos receptores, os neurotransmissores sofrem recaptação pelo neurônio pré-sináptico ou são metabolizados a um composto inativo, podendo ainda sofrer difusão a partir da fenda sináptica.

Para a recaptação das catecolaminas, um transportador seletivo é utilizado, a exemplo do transportador de norepinefrina (NET), também conhecido como *captação 1*, que se vale do transporte de sódio para o citoplasma para concentrar as catecolaminas.

Existem dois mecanismos básicos de recaptura das catecolaminas, a já citada via de captação 1 – que corresponde à captura neuronal, responsável por cerca de 75% da norepinefrina reciclada – e a via de *captação 2*, correspondente à captura extraneuronal pelos tecidos vizinhos, responsável pelos 25% restantes de norepinefrina que é reciclada.

Enquanto a captação 1 é um sistema de alta afinidade para a norepinefrina, com uma taxa máxima de captura pequena, a captação 2 tem baixa afinidade e uma velocidade máxima muito maior do que a primeira.

A importância do mecanismo de recaptação deve-se a sua função de limitar a resposta pós-sináptica (principalmente pela via de captação 1) e sua disseminação para outros tecidos (via de captação 2), e por permitir que os neurônios possam reciclar o transmissor para posterior liberação (principalmente pela via de captação 1).

A principal classe de fármacos cuja ação primária é a inibição da captação 1 é constituída por antidepressivos

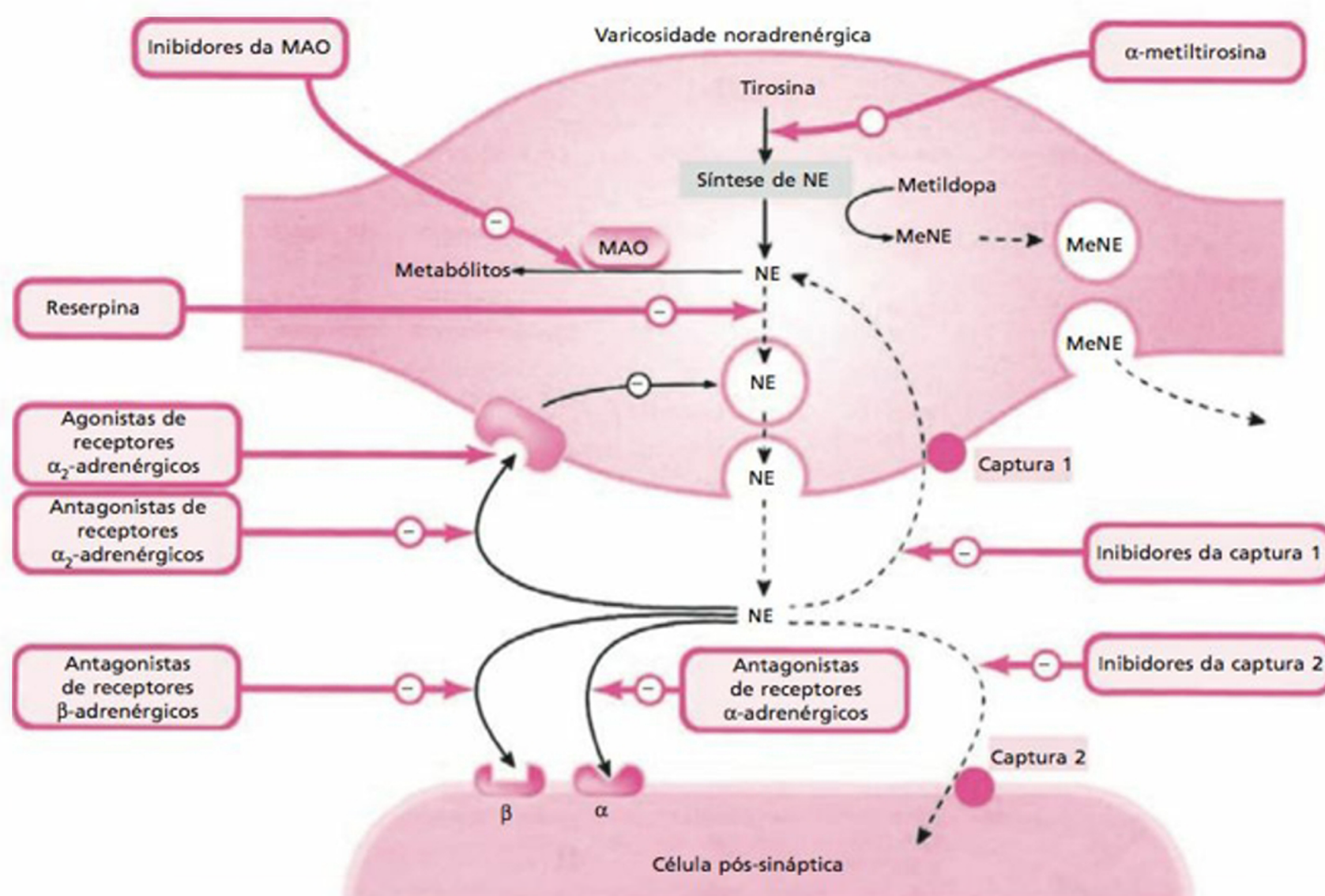


Figura 3.3 – Diagrama generalizado de uma terminação nervosa noradrenérgica mostrando os locais de ação dos fármacos. Adaptado de Rang et al³.

tricíclicos, como a *desipramina*, a *imipramina* e a *protriptilina*. Importante também é a *cocaína*, droga de abuso, que também age pelo mesmo mecanismo.

No metabolismo das catecolaminas, envolvem-se duas enzimas: a catecol-*O*-metiltransferase (COMT), enzima citosólica expressa primariamente no fígado, e a monoamino-oxidase (MAO), enzima mitocondrial, abundante nas terminações nervosas noradrenérgicas, sendo encontrada também no fígado e no epitélio intestinal.

O metabolismo pela MAO ocorre mediante a transformação das catecolaminas em aldeídos correspondentes, e em seguida, na periferia, em ácido carboxílico correspondente, pela enzima aldeído desidrogenase. O ácido vanililmandélico (VMA) é o principal metabólico excretado na urina.

A MAO também pode metabolizar outras monoaminas, como dopamina e serotonina, que serão vistas adiante.

A *metildopa*, utilizada no tratamento da hipertensão na gravidez, é captada por neurônios noradrenérgicos, sendo então convertida em um falso neurotransmissor, a α -metilnorepinefrina, não passível de metabolização pela MAO, passando, assim, a acumular-se e a exercer a função, embora em menor intensidade, da norepinefrina.

As principais vias de interferência por fármacos na via adrenérgica são demonstradas na Figura 3.3.

NEUROTRANSMISSÃO SEROTONINÉRGICA E ADRENÉRGICA CENTRAL

O que uma estudante de medicina que se encontra *apática*, *triste*, com *perda do interesse* e/ou *prazer*, além de *alterações do sono* há mais de três meses pode ter em comum com um atleta de alto rendimento que se apresenta queixosamente *fatigado* após uma rotina de treinamento bastante competitiva? Talvez simplesmente o fato de que ambos podem estar sofrendo de um desequilíbrio da atividade serotoninérgica, com consequentes flutuações nas concentrações de norepinefrina e mais especificamente da serotonina, já que a atividade serotoninérgica é particularmente vista como envolvida na manutenção do controle do processo de informação e atividade motora.

A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), e a norepinefrina atuam de forma crítica na modulação do humor, no ciclo de sono/vigília, na motivação, na percepção da dor, na cognição, na atividade motora, na regulação da temperatura, no apetite, no comportamento sexual e na função neuroendócrina.

A 5-HT é um regulador do músculo liso no sistema cardiovascular e no trato gastrointestinal, um agente in-

tensificador da agregação plaquetária e um neurotransmissor no SNC.

Nos mamíferos, os neurônios 5-hidroxitriptaminérgicos estão presentes em nove núcleos situados nas regiões da linha média da ponte (núcleos da rafe), com os principais corpos celulares localizados no tronco cerebral superior e em suas adjacências. As células que contêm norepinefrina localizam-se no *locus ceruleus*. Ambos apresentam um mecanismo autoinibitório por meio de autorreceptores pré-sinápticos, controlando o gradiente local de neurotransmissores.

A liberação de 5-HT e de norepinefrina ocorre primariamente através de varicosidades, liberando grande quantidade de neurotransmissores a partir de vesículas presentes no espaço extracelular, possibilitando dessa forma um aumento na concentração desses transmissores nas áreas de projeção das varicosidades. Acredita-se até que esses neurotransmissores nas varicosidades não sinápticas possam alcançar, por difusão, alvos distantes.

Voltando ao quadro da estudante citada anteriormente, parece tratar-se de uma desregulação do humor, provavelmente uma depressão que pode ser justificada por uma diminuição patológica da neurotransmissão de serotonina e/ou norepinefrina, a conhecida *teoria monoamínica da depressão*. Já no outro caso, é comum que atletas e não atletas excedam os limites de sua capacidade física e psicológica levando ao desenvolvimento da *síndrome do excesso de treinamento*, um distúrbio neuroendócrino explicado por evidências que mostram que altos níveis de estresse na vigência de esforço físico intenso sem a devida recuperação estão relacionados ao risco de redução da serotonina cerebral pelo desequilíbrio entre sua síntese e degradação, podendo levar a quadros depressivos típicos.

Síntese e armazenamento de serotonina

As terminações nervosas serotoninérgicas contêm todas as proteínas necessárias para a síntese de serotonina a partir do L-triptofano. São apenas duas etapas enzimáticas para a formação do neurotransmissor (Fig. 3.4):

- O aminoácido triptofano é convertido em 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano-hidroxilase (TPH).
 - Para todas as monoaminas, a primeira etapa da síntese é a que limita a velocidade. As enzimas são reguladas por retroalimentação inibitória por meio dos já citados autorreceptores, que são acoplados à proteína G, reduzindo a concentração de cAMP – o que diminui a atividade da proteinocinase A e

978-85-7288-950-6

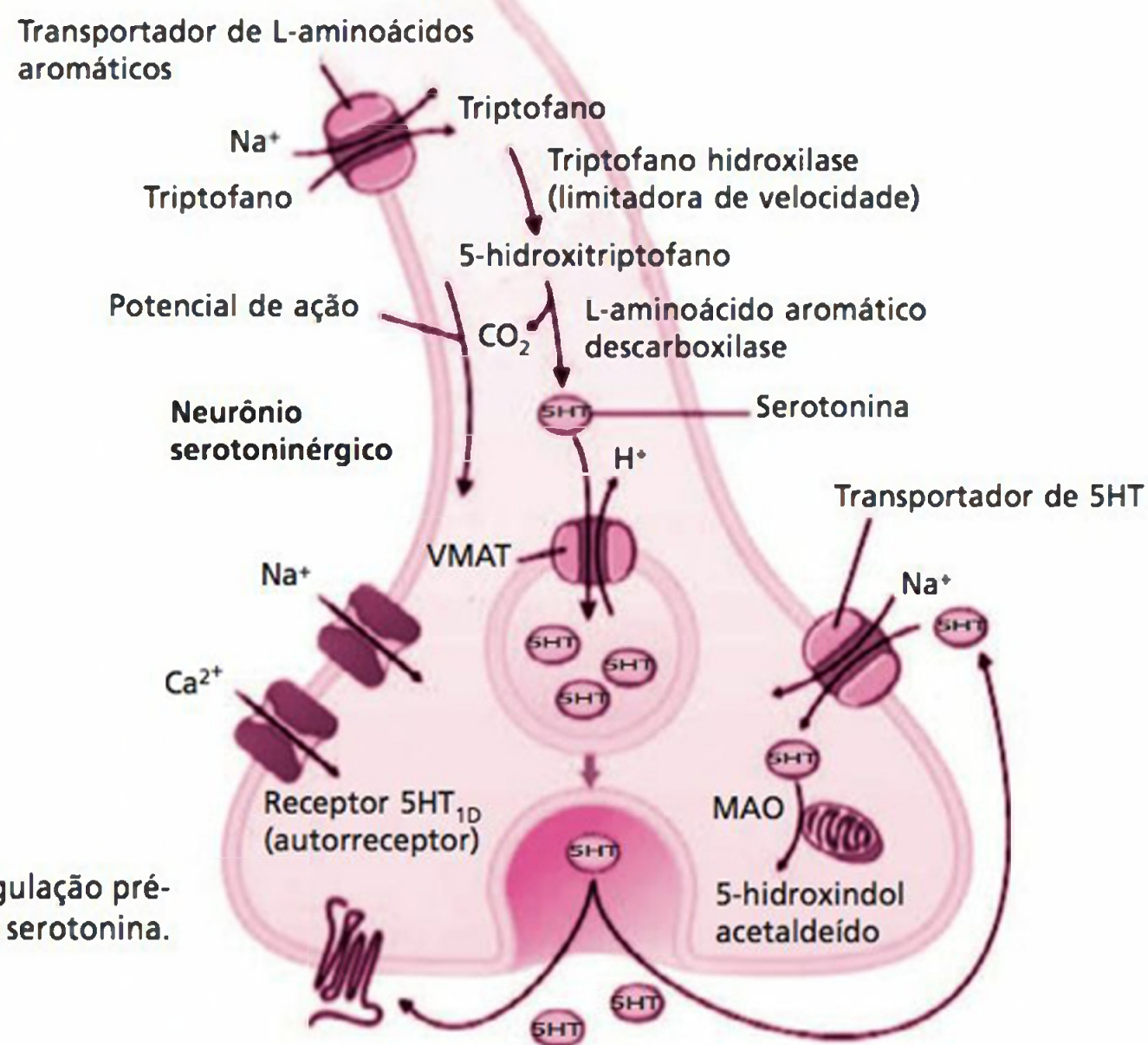


Figura 3.4 – Vias de síntese e regulação pré-sináptica da neurotransmissão da serotonina. Adaptado de Golan et al.².

- da cálcio-calmodulina cinase II – e, por conseguinte, a fosforilação da TPH e formação de serotonina.
- A TPH é um alvo vulnerável na regulação da síntese da serotonina, podendo ser influenciada por uma dieta pobre em triptofano, o que diminui a concentração de serotonina no cérebro, levando a um quadro de fadiga e letargia. O contrário também é verdade, observando-se até melhora do humor em pessoas com depressão.
- Estudos em humanos mostram que o incremento dietético de triptofano poderia reduzir a sensibilidade às dores moderadas, enquanto estudos com animais evidenciaram redução na necessidade de ingestão alimentar quando esses receberam tratamento crônico com triptofano; além disso, evidenciou-se que a desnutrição neonatal interfere na responsividade desses animais a posterior manipulação do sistema serotoninérgico, tornando-se, por exemplo, hiporresponsivos quando tratados com antidepressivos.
- A *p-clorofenilalanina*, que atua de modo irreversível como inibidor seletivo da TPH, promove depleção profunda da serotonina.
- Em seguida o 5-hidroxitriptofano é convertido em serotonina, 5-HT, pela L-aminoácido aromático descarboxilase.
- A serotonina é captada novamente por um transportador de serotonina (SERT) seletivo, de alta afinida-

de e especificidade, que conduz a serotonina presente na fenda sináptica para o meio intracelular do neurônio pré-sináptico, de onde é direcionada para o VMAT, intracelular e inespecífico às catecolaminas, onde é armazenada até nova descarga simpática. Pode ainda ser degradada pela enzima MAO na própria fenda sináptica.

- As anfetaminas e drogas relacionadas interferem na capacidade das vesículas sinápticas de armazenar as monoaminas, incluindo a serotonina. Assim, drogas como *anfetamina*, *metanfetamina*, *metilfenidato* e *modafinila* conseguem deslocar a serotonina, a dopamina e a norepinefrina de suas vesículas de armazenamento. Esses fármacos podem, inclusive, induzir psicoses em sujeitos suscetíveis.

Liberação de serotonina e norepinefrina no sistema nervoso central

Os mecanismos que modulam e refinam a liberação tanto da serotonina como da norepinefrina, por intermédio dos autorreceptores pré-sinápticos, possibilitam que se mantenham níveis basais adequados desses neurotransmissores nas proximidades das varicosidades, por meio de padrões

de descargas que seguem uma frequência mais ou menos sincrônica; porém, há possibilidade de incremento na concentração dos neurotransmissores por meio de descargas mais rápidas e distintas, similar à neurotransmissão tradicional.

Essa regulação na liberação dos neurotransmissores permite uma ação mais longa deles, por meio de uma descarga constante, além de respostas adicionais, mediante descargas rápidas.

A *reserpina*, como já tratado no texto sobre norepinefrina, libera as reservas intraneuronais, com consequente depleção de serotonina.

Receptores da serotonina

Determinaram-se até o momento quatro famílias de receptores da serotonina e suas respectivas funções (existem, ao todo, sete subtipos de receptores), que se desenvolvem por meio de diferentes mecanismos de sinalização, a saber:

- **Receptores 5-HT₁:** membros da superfamília da proteína G, inibem a adenililciclase com diminuição da produção de cAMP. Distribuídos principalmente pelo SNC e em alguns vasos sanguíneos, agem na inibição neuronal e vasoconstrição. A sumatriptana e a bupiriona atuam nesses receptores como agonistas específicos; a ergotamina como agonista parcial; e a espiperona e a metitepina como antagonistas específicos. O uso da bupiriona, ansiolítico conhecidamente específico para receptores serotoninérgicos, parece estar ligado a uma *up-regulation* de receptores dopaminérgicos D₂-símile, como revelam trabalhos experimentais em animais. Isso significa uma ação antagonista D₂ (ver adiante o item *Receptores da Dopamina*), sugerindo uma íntima interação entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico. Por ser seletiva, a bupiriona apresenta um perfil de segurança que garante o não rebaixamento do SNC, mesmo com o uso concomitante de álcool.
- **Receptores 5-HT₂:** membros da superfamília da proteína G, aumentam a renovação do fostatidilinositol e do diacilglicerol. Distribuem-se no SNC, nas plaquetas, nos vasos sanguíneos e nos neurônios autonômicos, promovendo ação excitatória sobre o componente neuronal e da musculatura lisa. A *di-idroergotamina*, a *cetanserina*, a *metisergida* e a *ciproptadina* funcionam como antagonistas específicos, enquanto a *dietilamida do ácido lisérgico (LSD)* funciona como agonista específico no SNC e antagonista na periferia.
- **Receptores 5-HT₃:** único canal iônico conhecido regulado por ligante. Presentes no SNC e no sistema nervoso periférico – principalmente nos neurônios envolvidos na nocicepção e nos entéricos – têm ação

excitatória. A *ondansetrona* e a *tropisetrona* (antieméticos e ansiolíticos) possuem função de antagonistas específicos, enquanto a *2-metil-5-HT* funciona como agonista.

- **Receptores 5-HT₄:** acoplados à proteína G, estimulam a adenililciclase com aumento da produção de cAMP. Presentes no SNC, mas principalmente no sistema nervoso entérico, têm efeito excitatório. A *metoclopramida* tem função de agonista (esvaziamento gástrico pelo aumento da motilidade gastrointestinal).

Recaptação e metabolismo da serotonina

No SNC, a ação da serotonina liberada é interrompida por captação neuronal mediada por um transportador específico, localizado na membrana das terminações nervosas serotoninérgicas.

É importante diferenciar as proteínas de transporte específicas daqueles transportadores de aminas, genéricos, que concentram os transmissores em vesículas de armazenamento intracelulares. Elas pertencem a famílias distintas, observadas por meio do sequenciamento de seus aminoácidos e de suas topologias.

Todos os inibidores do transportador da recaptação de serotonina agem modificando o equilíbrio entre a liberação e a recaptação do neurotransmissor, proporcionando um aumento nas concentrações extracelulares de serotonina, com ativação aumentada dos receptores e consequente intensificação das respostas pós-sinápticas. Servem como linha de tratamento para diversos transtornos psiquiátricos.

A *imipramina*, a *amitriptilina*, a *desipramina*, a *nortriptilina* e a *clomipramina* pertencem à classe dos *antidepressivos tricíclicos*, agindo tanto no sistema noradrenérgico como no serotoninérgico, aumentando a recaptação desses transmissores na fenda sináptica. Também podem ser utilizadas no tratamento das síndromes de dor.

A *fluoxetina*, o *citalopram*, o *escitalopram*, a *sertralina*, a *paroxetina* e a *fluvoxamina* são representantes da classe dos *inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)*, com menos efeitos colaterais por serem mais específicos aos receptores da serotonina. São utilizados no tratamento das síndromes do pânico, transtornos obsessivos-compulsivos e no *transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)*.

Estima-se uma prevalência do TEPT na população de pacientes internados em UTI geral entre 17% a 30%. Os estudos de tratamento do TEPT na UTI descreveram que a administração de *hidrocortisona* pode resultar em menor frequência de aparecimento de sintomas de TEPT ou de estresse crônico; porém, não produziu efeito sobre a for-

mação nem sobre o número de memórias traumáticas. A sedação diária demonstrou benefícios aos pacientes, como alterar os processos de memorização, diminuir a quantidade de medicação e o tempo de ventilação mecânica, sendo que esses fatores podem estar envolvidos no desenvolvimento de sintomas de TEPT.

A *venlafaxina* e a *duloxetina* pertencem à classe dos *inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSN)*, bloqueando o transportador de recaptação de serotonina e/ou norepinefrina, sendo sua ação concentração-dependente: em baixas concentrações comporta-se como um ISRS, e, em altas, aumenta também a concentração de norepinefrina.

A principal via de metabolização serotoninérgica se dá pela enzima MAO, que promove a desaminação oxidativa da 5-HT em um acetaldeído, que é convertido em ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) pela aldeído desidrogenase. O metabólito 5-HIAA é deslocado para fora do cérebro de forma ativa e é sensível ao inibidor de transporte inespecífico, a *probenecida*, que tem em suas ações justamente a inibição do transporte de ácidos orgânicos, no caso o 5-HIAA, por meio das barreiras epiteliais, ou seja, do líquido cefalorraquidiano para o plasma. O 5-HIAA é excretado na urina.

A taxa de renovação da serotonina no cérebro é estimada ao se determinar a taxa de elevação do 5-HIAA após a administração de *probenecida*, já que o 5-HIAA é o principal metabólito da serotonina no cérebro.

Foram identificadas duas isoformas da MAO: a MAO-A, que metaboliza preferencialmente a serotonina e a norepinefrina, tendo a *clorgilina* como inibidor seletivo; e a MAO-B, que metaboliza preferencialmente a benzilamina e a β -feniletilamina (as plaquetas constituem uma exceção, uma vez que metabolizam a serotonina por intermédio dessa enzima).

Com base nessas especificidades para as isoenzimas MAO-A e MAO-B é que se classifica a classe farmacológica chamada de *inibidores da monoamino-oxidase (IMAO)*. Os IMAO mais novos como a *moclobemida*, *befloxadona* e a *brofaromina* são seletivos para a MAO-A, ligando-se a esta de forma reversível, sendo por isso chamados de inibidores reversíveis da MAO-A (IRMA); os antigos IMAO, como a *iproniazida*, a *fenelzina* e a *isocarboxazida*, além de serem irreversíveis, são não seletivos. A *selegilina* funciona como um inibidor seletivo da MAO-B.

Sabe-se que o efeito adverso mais tóxico do uso dos IMAO é referente à toxicidade da tiramina, um simpaticomimético indireto que tem a capacidade de liberação de grandes quantidades de catecolaminas armazenadas por meio de uma reversão dos transportadores da recaptação, o que leva a um quadro de crise hipertensiva, com cefaleia, taquicardia, náuseas, vômitos, arritmias cardíacas e até acidente vascular encefálico. Deve-se, portanto, seguir uma

dieta desprovida de alimentos que contenham tiramina, tais como vinhos, queijos envelhecidos e carnes processadas, principalmente quando em uso de IMAO mais antigos.

NEUROTRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA

A farmacologia da dopamina é muito importante, dado o vasto espectro de ação com o qual ela se relaciona, seja nos sistemas motores, na modulação do comportamento e mesmo na função neuroendócrina. Antes, a dopamina era vista apenas como um precursor na formação noradrenérgica; hoje, ela é considerada um protagonista na neurotransmissão do SNC, estando envolvida em diversas anormalidades de expressão clínica relevante, em especial a doença de Parkinson e a esquizofrenia. Na verdade, mais da metade da quantidade de catecolaminas presentes no cérebro é de dopamina, sendo os níveis extremamente altos nos gânglios da base.

Devido a sua grande prevalência, podendo acometer até 80% dos pacientes em ventilação mecânica, o *delirium* merece destaque na prática de terapia intensiva, já que ele parece ter um componente dopaminérgico importante, embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e na progressão ainda permaneçam desconhecidos. É provável que esses mecanismos estejam ligados a alterações nas concentrações de neurotransmissores: uma função colinérgica diminuída ou um excesso de liberação de dopamina estão associados ao aparecimento de *delirium*. Sabe-se que fármacos antipsicóticos antagonizam a dopamina e podem ser utilizados para combater o *delirium*, enquanto fármacos com atividade anticolinérgica reduzem a ação da Ach e podem causá-lo.

Técnicas de diagnóstico e pesquisa por imagem tendem a se tornar viáveis para o auxílio no diagnóstico, no seguimento e na avaliação de resposta terapêutica de doenças, como é o caso da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou da tomografia por emissão de pósitrons (PET). Em especial, o SPECT, na doença de Parkinson, já que esse se mostra como um instrumento útil na mensuração da densidade de terminais dopaminérgicos pré-sinápticos por meio da mensuração das concentrações de transportadores de dopamina (TDA) pré-sinápticos, o que possibilita não só uma investigação para essa doença, mas para qualquer outra doença degenerativa ou transtorno psiquiátrico que envolva o sistema dopaminérgico. É também o caso da esquizofrenia, para a qual, como investigação, seguimento e avaliação da resposta terapêutica, as técnicas de SPECT e PET parecem se firmar como as modalidades de neuroimagem mais utilizadas para seu

estudo, junto com a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) e a espectroscopia de ressonância magnética (MRS), possibilitando mensurar a concentração de neurorreceptores dopaminérgicos por meio de ligantes específicos marcados com elementos radioativos. Pode-se até concluir com base em estudos *in vivo*, investigando o uso de antipsicóticos para esquizofrenia, que são necessárias ocupações de receptores D2 superiores a 65% ou 70% para se obter resposta clínica.

Síntese e armazenamento da dopamina

Por integrar a família das catecolaminas, a dopamina possui a mesma sequência de formação (Fig. 3.5), como

já discutido (ver mais no item *Síntese e Armazenamento das Catecolaminas*). Todo o ciclo inicia-se a partir de um aminoácido neutro precursor, a tirosina.

Deve-se lembrar que as vias catecolaminérgicas no cérebro possuem uma organização tipo “fonte única-divergente”, já que surgem de pequenos grupos neuronais e partem por meio de ramificações amplas e divergentes.

É importante assinalar mais uma vez que a etapa limitante na velocidade de produção da dopamina e do restante das catecolaminas consiste na oxidação da tirosina, a L-dopa, pela tirosina hidroxilase.

A enzima aminoácido aromático descarboxilase, que converte a L-dopa em dopamina, é abundante no cérebro, sendo expressa por neurônios dopaminérgicos e células não dopaminérgicas, além da glia. Na verdade, quase

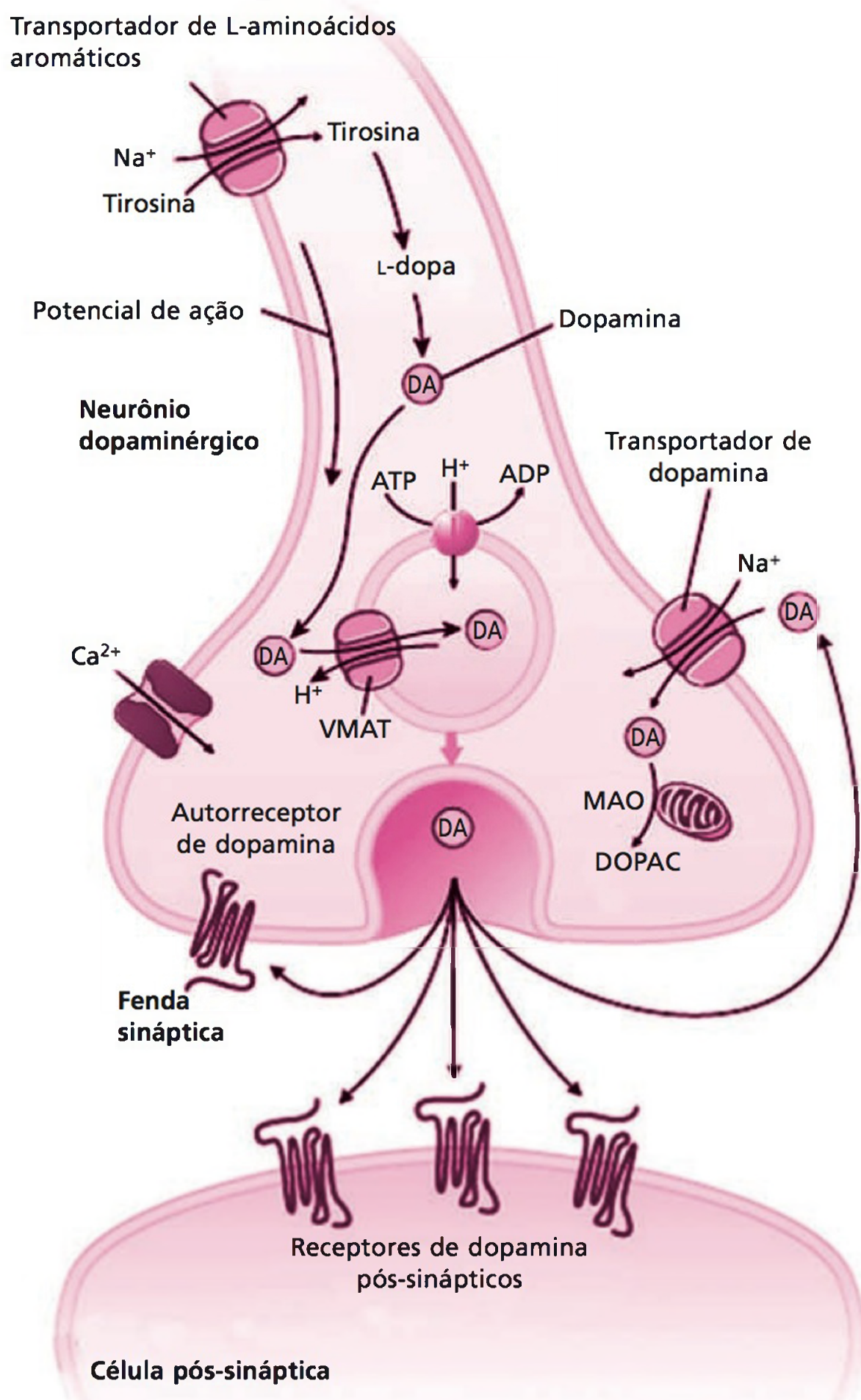


Figura 3.5 – Neurotransmissão dopaminérgica. Adaptado de Golan et al.².

todos os tipos celulares do corpo a possuem. Nas células secretoras de norepinefrina, a dopamina é convertida em norepinefrina pela dopamina β -hidroxilase.

A utilidade da *L-dopa*, precursor imediato da dopamina, no tratamento da doença de Parkinson se dá pelo fato de ela passar facilmente pela barreira hematoencefálica, já que a própria dopamina não é capaz de fazê-lo. Para reforçar os níveis de *L-dopa* no SNC, procura-se reduzir o metabolismo dessa pela administração da *carbidopa*, um inibidor da enzima aminoácido aromático descarboxilase.

A síndrome de desregulação dopaminérgica (DDS) consiste no abuso de drogas de ação dopaminérgica, como a *L-dopa*, associado a alterações comportamentais, sendo caracterizada por comportamentos repetitivos e desproporcionados, e de humor marcante, causados pelo uso crônico desse tipo de droga. Em geral, esses quadros dificultam o tratamento do próprio distúrbio motor e pioram a qualidade de vida. São relatados casos da DDS em pacientes com doença de Parkinson tratados com *L-dopa*, que iniciam alterações de comportamento, como flutuações do humor e atividades repetitivas, e atingem quadros compulsivos, como jogos patológicos, hipersexualidade, obsessão por compras, agressividade, isolamento social, além do uso abusivo dessa droga.

Para o armazenamento da dopamina são utilizados uma bomba de prótons, capaz de concentrar prótons na vesícula sináptica e manter um interior eletropositivo nela, e o VMAT, capaz de, em troca dos prótons já concentrados, deslocar a dopamina contra o seu gradiente de concentração, em direção ao interior da vesícula.

Liberação da dopamina

A liberação da dopamina na fenda sináptica ocorre mediante um estímulo nervoso que faz com que as vesículas contendo dopamina fundam-se à membrana plasmática, de forma dependente de cálcio, liberando a dopamina que poderá, então, ligar-se a seus receptores.

Receptores da dopamina

Haviam sido encontrados dois tipos de receptores dopaminérgicos, D_1 e D_2 . Posteriormente, com estudo de clonagem, descobriu-se que eram cinco os subtipos de receptores dopaminérgicos, D_1 a D_5 , nos quais a família original D_1 inclui os subtipos D_1 e D_5 , e a família D_2 inclui os subtipos D_2 , D_3 e D_4 , expressos no cérebro em áreas distintas, porém superpostas.

Os mecanismos de transdução de sinais funcionam como em outras classes de receptores. Acoplados à superfamília de proteína G, suas ações ocorrem por intermédio

de adenililciclase e/ou hidrólise de fosfolipídeos, em que os subtipos D_1 e D_5 estão ligados ao estímulo da adenililciclase, e os receptores D_2 , D_3 e D_4 , à inibição dela.

Receptores D_1

Localizam-se abundantemente em áreas como corpo estriado, *nucleus accumbens*, tubérculo olfatório, sistema límbico, tálamo e hipotálamo.

Quando administrada anfetamina em animais, observou-se que ela liberava tanto a norepinefrina como a dopamina, levando a mudanças no comportamento normal desses, que passavam a expressar um comportamento estereotipado de repetição. Esses distúrbios motores foram provocados pela hiperatividade no sistema negroestriado dopaminérgico. Além disso, drogas de abuso, como a própria anfetamina, a cocaína e outras drogas aditivas – como opioides, nicotina e etanol – ativam a via de recompensa, a via mesolímbica dopaminérgica, principalmente pela ativação de receptores D_1 , como evidenciado em testes com animais.

Receptores D_2

Apresentam localização similar à dos receptores D_1 , ocorrendo também na hipófise. Acredita-se que esses receptores possam desempenhar um papel na patogenia da esquizofrenia, já que muitas drogas antipsicóticas exibem alta afinidade por eles.

A maioria dos receptores pré-sinápticos pertence ao subtipo D_2 , funcionando como autorreceptores inibitórios que regulam o tônus dopaminérgico na fenda sináptica, diminuindo a síntese de dopamina no neurônio pré-sináptico e reduzindo a taxa de descargas neuronais necessárias à liberação da dopamina.

Os núcleos basais desempenham um papel fundamental na regulação do movimento voluntário e são a região relacionada ao desenvolvimento da doença de Parkinson, que ocorre por perda seletiva de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra, levando à deficiência de dopamina na via negroestriada. Por isso, são utilizados, de forma adjuvante, agonistas dos receptores de dopamina, como a *bromocriptina* (agonista D_2), a *pergolida* (D_1 e D_2), o *pramipexol* ($D_3 > D_2$) e o *ropinirol* ($D_3 > D_2$).

A via dopaminérgica túbero-hipofisária está implicada na regulação da secreção da prolactina, sendo que a dopamina tem caráter inibitório em sua secreção, de forma que muitos fármacos antipsicóticos utilizados no manejo da esquizofrenia (como *clorpromazina*, *tioridazina*, *haloperidol* e *flupentixol*), ao bloquear os receptores D_2 ,

aumentam a secreção de prolactina, causando desenvolvimento das mamas e lactação, enquanto agonistas (como a *bromocriptina*) são usados na supressão da secreção de prolactina pelos tumores hipofisários.

Os neurônios dopaminérgicos estão associados à produção de náuseas e vômitos, principalmente pelo receptor D_2 na área do bulbo. Sendo assim, os agonistas do receptor de dopamina, como a *bromocriptina*, ou fármacos que aumentam a liberação de dopamina, como a *L-dopa*, causam náuseas e vômitos. Já os antagonistas, como as fenotiazinas e a metoclopramida, possuem atividade antiemética.

Receptores D_3

Localizados no sistema límbico, mas ausentes no corpo estriado, são alvos de estudos no desenvolvimento de fármacos antipsicóticos seletivos a esses receptores (e receptores D_4), que atuam com base em efeitos sobre o sistema mesolímbico, sem, no entanto, causar efeitos colaterais motores pelo bloqueio dos receptores do estriado. Os receptores D_3 e D_4 possuem estreita relação com os D_2 , em níveis estrutural e funcional, podendo também estar envolvidos na patogenia da esquizofrenia.

Foi com base em observações experimentais, feitas com animais, que se criaram novas expectativas quanto à elucidação do desenvolvimento da esquizofrenia, ao mostrar novas possibilidades para a manifestação fisiopatológica e neuroquímica, além das possibilidades terapêuticas, dessa e de outras doenças mentais. Dados obtidos até o presente momento sustentam a interação entre os sistemas dopaminérgico e nitrérgico na modulação de determinadas manifestações dessa doença, ou seja, levou-se à discussão sobre a patogenia dela além da já estudada, mas não tão bem esclarecida, hipótese dopaminérgica da esquizofrenia.

Receptores D_4

Em concentração menor do que os outros receptores, eles se localizam principalmente no córtex e no sistema límbico, sendo alvos de pesquisas da esquizofrenia e de dependência a fármacos.

Receptores D_5

Esses são localizados no hipocampo e hipotálamo.

Recaptação e metabolismo da dopamina

Com o objetivo de interromper o estímulo provocado nas sinapses neuronais, a recaptação da dopamina pelo TDA

faz com que a maior parte dessa substância presente na fenda sináptica seja transportada contra seu gradiente de concentração para a célula pré-sináptica, possibilitando, dessa maneira, que a dopamina captada novamente seja reciclada em vesículas à espera de um novo estímulo.

Ainda com o objetivo de interromper o estímulo causado pelos transmissores nas fendas sinápticas, ocorre o processo de metabolização da dopamina, que por ser uma catecolamina, torna-se vulnerável à enzima MAO ou, ainda, à COMT. Embora a isoforma MAO-B seja a principal responsável pela metabolização da dopamina, ambas as isoformas participam desse processo, seja no cérebro ou na periferia.

A inibição seletiva da MAO-B determina um aumento na concentração da dopamina no cérebro possibilitando o aumento de suas ações, que é bem tolerado pelo organismo. Diferentemente, a inibição da MAO-A determina uma diminuição na degradação de todas as catecolaminas centrais ou periféricas, deixando o organismo mais vulnerável à toxicidade quando usada com agentes que aumentam as catecolaminas, como a já citada tiramina, presente em vinhos e queijos envelhecidos.

Uma estratégia que vem sendo utilizada no tratamento da doença de Parkinson está na inibição da MAO e da COMT, são os inibidores do metabolismo da dopamina: *selegina* (MAO), *rasagilina* (MAO-B), *tolcapona* (COMT) e *entacapona* (COMT).

O metabólito gerado pela degradação da dopamina e das outras catecolaminas é o ácido homovanílico (HVA), que então é excretado na urina.

AMINOÁCIDOS INIBITÓRIOS E EXCITATÓRIOS

O SNC contém concentrações particularmente altas de determinados aminoácidos. Em contraste com alguns tipos de neurotransmissores encontrados apenas em neurônios específicos, como a Ach e as catecolaminas, essas substâncias apresentam distribuição onipresente e exercem atividade generalizada no cérebro.

Os aminoácidos neurotransmissores produzem respostas inibitórias ou excitatórias por meio de uma alteração na condutância de um ou mais canais iônicos seletivos. Os aminoácidos glutamato e, em segundo plano, aspartato medeiam a ativação de potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSE), que resultam do aumento da condutância para cátions, despolarizando a membrana celular. Por outro lado, o ácido γ -aminobutírico (GABA) e, em menor extensão, a glicina geram potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSI), sobretudo como consequência do aumento

da condutância aniônica para o cloro, hiperpolarizando a membrana celular.

Os neurotransmissores inibitórios e excitatórios estão implicados em diversos processos patológicos, como epilepsia, neurotoxicidade, distúrbios de sono/vigília e adicção. Além disso, também são necessários para o desenvolvimento e a plasticidade das conexões sinápticas. Dessa forma, os aminoácidos neurotransmissores têm sido objeto de intensa pesquisa científica durante as últimas décadas.

Ácido γ -aminobutírico

O GABA é o mais importante neurotransmissor inibitório das vias supraespinhais no SNC dos vertebrados, presente em cerca de 30% das sinapses cerebrais. O GABA se localiza difusamente no SNC, tanto no cérebro como na

medula espinhal, fazendo parte de circuitos locais inibitórios. Sendo assim, é capaz de regular o tônus basal de responsividade neuronal. Além disso, também participa como neurotransmissor de certas vias neuronais, como entre o neostriado e a substância negra (estriadonigral) e o globo pálido (estriadopalidal).

O GABA é sintetizado localmente a partir do glutamato, por meio da enzima glutamato descarboxilase (GAD). O GABA é então acondicionado em vesículas pré-sinápticas para ser estocado. Em resposta a um potencial de ação, a entrada de Ca^{2+} na célula por canais voltagem-dependentes desencadeia a fusão das vesículas contendo GABA com a membrana pré-sináptica, liberando-o na fenda sináptica.

O GABA exerce suas ações fisiológicas por meio de sua interação com três subtipos de receptores para o GABA.

Tabela 3.1 – Agentes farmacológicos que atuam na função GABAérgica

Classe de fármacos	Mecanismo de efeito	Efeitos
Síntese de GABA		
Isoniazida	Antagonista da vitamina B ₆ (coenzima para a síntese de GABA)	Convulsivante em altas doses
Liberação de GABA		
Toxina tetânica	Inibe a liberação de GABA e de glicina	Convulsivante
Metabolismo do GABA		
Tiagabina	Inibe a GAT-1	Anticonvulsivante
Vigabatrina	Inibe a GABA transaminase	Anticonvulsivante
Antagonistas dos receptores GABA_A		
Bicuculina	Antagonista competitivo	Convulsivante
Picrotoxina	Antagonista não-competitivo, bloqueador dos poros, provoca oclusão do canal de cloreto	Convulsivante
Moduladores dos receptores GABA_A		
Benzodiazepínicos	Potencializam a ligação do GABA. Aumentam a frequência de abertura sem alterar sua duração.	Anticonvulsivantes, ansiolíticos
Barbitúricos	Aumentam a eficácia do GABA, agonistas fracos. Aumentam a duração de abertura sem alterar sua frequência.	Anticonvulsivantes, anestésicos
Flumazenil	Inibe competitivamente a atividade dos benzodiazepínicos em seus respectivos locais de ação no receptor GABA _A	Reversão parcial ou completa dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos
Etomidato, propofol, anestésicos voláteis	Aumentam a ativação dos receptores GABA _A pelo GABA; agonistas em altas concentrações.	Hipnóticos, anestésicos
Agonistas dos receptores de GABA_B		
Baclofeno	Agonista dos receptores GABA _B	Relaxante muscular

Adaptado de Golan et al².

O subtipo GABA_A é o mais proeminente entre os receptores e é um canal iônico de cloreto (Cl⁻) regulado por ligando (receptor ionotrópico). Os receptores GABA_A sinápticos são complexos proteicos pentaméricos que se consistem, em sua maioria, de duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ . Existem, entretanto, aproximadamente 16 tipos de subunidades, o que confere heterogeneidade na composição do receptor.

A ativação exige a ligação de duas moléculas de GABA ao receptor, uma em cada subunidade α . Ao contrário da neurotransmissão glutamatérgica, a ação do GABA em seus receptores resulta em influxo de ânions Cl⁻ para o meio intracelular (hiperpolarização de membrana), reduzindo a probabilidade de que estímulos excitatórios possam iniciar potenciais de ação.

Os receptores GABA_B são receptores acoplados à proteína G (GPCR), denominados metabotrópicos, encontrados em nível tanto pré-sináptico como pós-sináptico. Na membrana pré-sináptica, o receptor GABA_B atua como um autorreceptor e pode inibir a liberação adicional de GABA pelas terminações nervosas, por meio da redução do influxo de Ca²⁺ voltagem-dependente durante a despolarização celular. Os receptores GABA_B também podem modular a liberação de outros neurotransmissores, como norepinefrina, dopamina, serotonina e substância P.

Na membrana pós-sináptica, provocam a abertura de canais de K⁺ ativados por proteína G (GIRKS), de forma a gerar um efluxo desse íon. Ocorre hiperpolarização da membrana de forma lenta e sustentada, em contraste com a ação rápida e curta dos receptores GABA_A. Ainda inibem a adenilciclase e assim desempenham um papel na sinalização bioquímica intracelular.

O GABA_C é um receptor ionotrópico encontrado em retina, medula espinhal, colículo superior e hipófise.

A finalização das ações do GABA na fenda sináptica (recaptação) é realizada por meio de sua remoção por transportadores de GABA (GAT), localizados na membrana dos terminais pré-sinápticos e células gliais. No interior das células, o seu catabolismo é realizado pela enzima GABA transaminase (GABA-T). O semialdeído succínico, produto do catabolismo, é oxidado em ácido succínico que, por sua vez, na mitocôndria é convertido em α -cetoglutarato. Ao mesmo tempo em que degrada o GABA em semialdeído succínico, a enzima GABA-T regenera o glutamato a partir do α -cetoglutarato proveniente do ciclo de Krebs. O glutamato é convertido em glutamina para ser seguramente transportado da célula glial para o neurônio pré-sináptico. Aqui, a glutaminase reconverte a glutamina em glutamato, para que este sofra ação da GAD e possa regenerar o estoque do GABA em vesículas pré-sinápticas.

A função inibitória do GABA tem várias aplicações terapêuticas e é de grande importância em algumas patologias. Os fármacos que modulam os receptores de GABA afetam a reatividade e a atenção, a formação da memória, a ansiedade, o sono e o tônus muscular (Tabela 3.1).

Um exemplo de aplicação terapêutica é a utilização dos sedativos benzodiazepínicos (*diazepam*, *midazolam*), que se ligam a um local nos receptores do tipo GABA_A, potencializando o efeito inibitório do neurotransmissor. Essas substâncias também podem ser utilizadas como ansiolíticos, hipnóticos, miorrelaxantes e antiepilépticos.

Glicina

A glicina é sintetizada no próprio SNC a partir da serina, com a participação da enzima serina-hidroximetiltransferase. Esse aminoácido apresenta semelhança com muitos dos aspectos descritos em relação ao GABA, exercendo papel importante como neurotransmissor inibitório em inter e motoneurônios presentes no tronco encefálico e na medula espinhal. O receptor de glicina é um receptor ionóforo que contém um canal de cloreto e atua por meio de hiperpolarização de membrana e consequente redução da excitabilidade neuronal.

A toxina *strychnina* inibe farmacologicamente a atividade da glicina no SNC e é um potente agente convulsivante. Efeitos semelhantes são encontrados no tétano, em que a toxina tetânica inibe a secreção desse aminoácido.

A glicina, além de seus efeitos próprios, pode também exercer um comportamento excitatório. Ela possui papel importante como coagonista do glutamato em receptores glutamatérgicos do tipo N-metil D-aspartato (NMDA).

Sua desativação no espaço sináptico ocorre por um processo de absorção, por meio de transporte ativo, para as células pré-sináptica e gliais.

Glutamato e aspartato

O glutamato e o aspartato são os principais neurotransmissores que medeiam a excitação sináptica no SNC. A ligação do glutamato a seus receptores desencadeia eventos moleculares e celulares associados a numerosas vias fisiológicas e fisiopatológicas, incluindo o processo de informações sensoriais, como a sinalização da dor (hiperalgesia), a regulação da atividade neuronal e a plasticidade sináptica.

No desenvolvimento do encéfalo, o glutamato atua na regulação endógena estimulando a neurogênese e a sinaptogênese. Por outro lado, em situações de lesão neuronal, atua como uma potente neurotoxina. Ainda, está relacionado aos processos de memória e aprendizado, além de

participar na etiopatogênese de distúrbios neurodegenerativos como doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, epilepsia e doença de Alzheimer.

O glutamato e o aspartato são aminoácidos polares e, portanto, não atravessam a barreira hematoencefálica. Como resultado, devem ser sintetizados dentro do próprio SNC, a partir da glicose ou dos mais variados precursores.

A síntese do glutamato ocorre mediante duas vias distintas. Em uma dessas vias, o α -cetoglutarato formado no ciclo de Krebs é transaminado a glutamato nas terminações nervosas do SNC. Alternativamente, a glutamina produzida e secretada pelas células da glia é transportada nas terminações nervosas e convertida em glutamato pela glutaminase. Após a sua síntese, o glutamato é estocado em vesículas sinápticas e liberado por um mecanismo de exocitose cálcio-dependente.

Quando o glutamato se liga em seu local de ligação específico na proteína receptora, esta muda sua conformação e abre canais permeáveis a íons, ou ativa mecanismos intracelulares para exercer uma variedade de efeitos modulatórios. No primeiro caso, os receptores são chamados de ionotrópicos e, no segundo, metabotrópicos.

Os receptores ionotrópicos para o glutamato são responsáveis pelas respostas excitatórias rápidas. Eles são constituídos de canais iônicos ligante-dependentes que, ao serem ativados, permitem o fluxo de Na^+ e, em algumas vezes, de Ca^{2+} .

Existem três principais tipos de canais ionotrópicos: ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazole propiônico (AMPA), cainato e NMDA.

Os receptores de AMPA são encontrados em todo o SNC e se localizam particularmente no hipocampo e no córtex cerebral. A ativação do receptor de AMPA resulta primariamente no influxo de Na^+ , permitindo que esses receptores regulem a despolarização pós-sináptica excitatória rápida nas sinapses glutamatérgicas.

Os receptores de cainato são expressos em todo o SNC, sendo encontrados particularmente no hipocampo e no cerebelo. Possuem funcionamento semelhante ao receptor de AMPA, entretanto, também se concentram nos terminais pré-sinápticos, sejam estes excitatórios ou inibitórios, nos quais atuam modificando a liberação de neurotransmissores. É possível que os receptores de cainato sirvam como uma interface entre a neurotransmissão excitatória e a inibitória.

Os receptores de NMDA foram os tipos mais bem estudados. Eles são proteínas transmembrana que se comportam como um canal iônico ao mesmo tempo voltagem-dependente e ligante-dependente.

O mecanismo de funcionamento é bastante peculiar. Para que haja a ativação desse receptor, exige-se a ligação simultânea de glutamato e de seu coagonista, a glicina.

Contudo, durante o potencial de repouso celular, o receptor de NMDA está naturalmente bloqueado pelo íon Mg^{2+} , o que só é revertido com a despolarização concomitante da membrana pós-sináptica. Isto só é obtido se existirem séries repetidas de potenciais de ação pós-sinápticos ou pela ativação de receptores de AMPA/cainato em regiões adjacentes à membrana por terminações sinápticas de neurônios convergentes. Por essa razão, estes receptores podem ser concebidos como “detectores de coincidência”, pois só podem ser ativados apenas quando houver descargas simultâneas de duas ou mais sinapses em um mesmo neurônio.

Em contraste com os receptores de AMPA/cainato, a ativação do NMDA resulta em uma despolarização lenta e duradoura, além de facilitar a entrada de quantidades significativas de Ca^{2+} na célula. Ocorre assim uma facilitação da transmissão de um impulso nervoso por esta via em detrimento de outras. Os receptores de NMDA, portanto, apresentam papel fundamental no aprendizado precoce e na plasticidade sináptica. Por intermédio deles, sinapses responsáveis pela realização de uma certa tarefa aumentam sua eficácia de maneira diretamente proporcional à frequência com que são solicitadas a desempenhá-la, num processo denominado potenciação de longo termo (LTP).

Algumas drogas, como a *cetamina* e a *fenciclidina*, podem atuar como antagonistas não competitivos do receptor de NMDA ao impedirem a dissociação do Mg^{2+} para fora do canal iônico. Em baixas concentrações, agem como drogas psicoativas e podem produzir sintomas semelhantes aos da esquizofrenia. Em doses elevadas, atuam como anestésicos dissociativos. A cetamina, em especial, é utilizada em pacientes pediátricos pela menor possibilidade nestes de desenvolverem sintomas psicóticos.

Os receptores metabotrópicos não possuem canais iônicos, mas estão associados a moléculas de sinalização, como as proteínas G e segundos mensageiros. Acredita-se que esses receptores estão localizados na membrana pré-sináptica e estão envolvidos na regulação da liberação de neurotransmissores. Oito subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) foram identificados e classificados em três grupos (I, II e III). Receptores metabotrópicos estão envolvidos com a plasticidade sináptica, sendo dependentes da liberação do glutamato. Esta ação envolve também outros mecanismos como, por exemplo, liberação de Ca^{2+} , ativação de canais de K^+ e modulação de proteínas.

Após sua atividade no receptor, o glutamato é removido da fenda sináptica pela ação de proteínas transportadoras, localizadas na membrana de células gliais e no neurônio pré-sináptico. Nas células gliais, a enzima glutamina sintetase converte o glutamato em glutamina, que é reciclada novamente em glutamato em terminações nervosas adjacentes.

Embora as aplicações clínicas da farmacologia do glutamato ainda sejam, hoje em dia, limitadas, a previsão é de que a farmacologia do glutamato irá se tornar uma área cada vez mais importante da neurofarmacologia, principalmente no que diz respeito à neuroexcitotoxicidade glutamatérgica.

Em situações de lesão cerebral, o aumento da liberação ou a diminuição da recaptação do glutamato podem resultar em um ciclo de retroalimentação positiva envolvendo níveis intracelulares aumentados de Ca^{2+} , lesão celular e maior liberação de glutamato. Em seu conjunto, esses processos podem levar à ocorrência da excitotoxicidade glutamatérgica (Fig. 3.6), definida como a ocorrência de morte neuronal causada por excitação celular excessiva.

A memantina bloqueia os receptores NMDA no estado de repouso e, assim como o magnésio, é deslocada de seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica; em contrapartida, não se desprende do receptor na vigência de ativação patológica. Essas propriedades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica de receptores de glutamato. O seu uso mais consagrado está na terapia da doença de Alzheimer.

Portanto, devido ao papel da neurotransmissão excitatória em diversos processos patológicos, como doenças

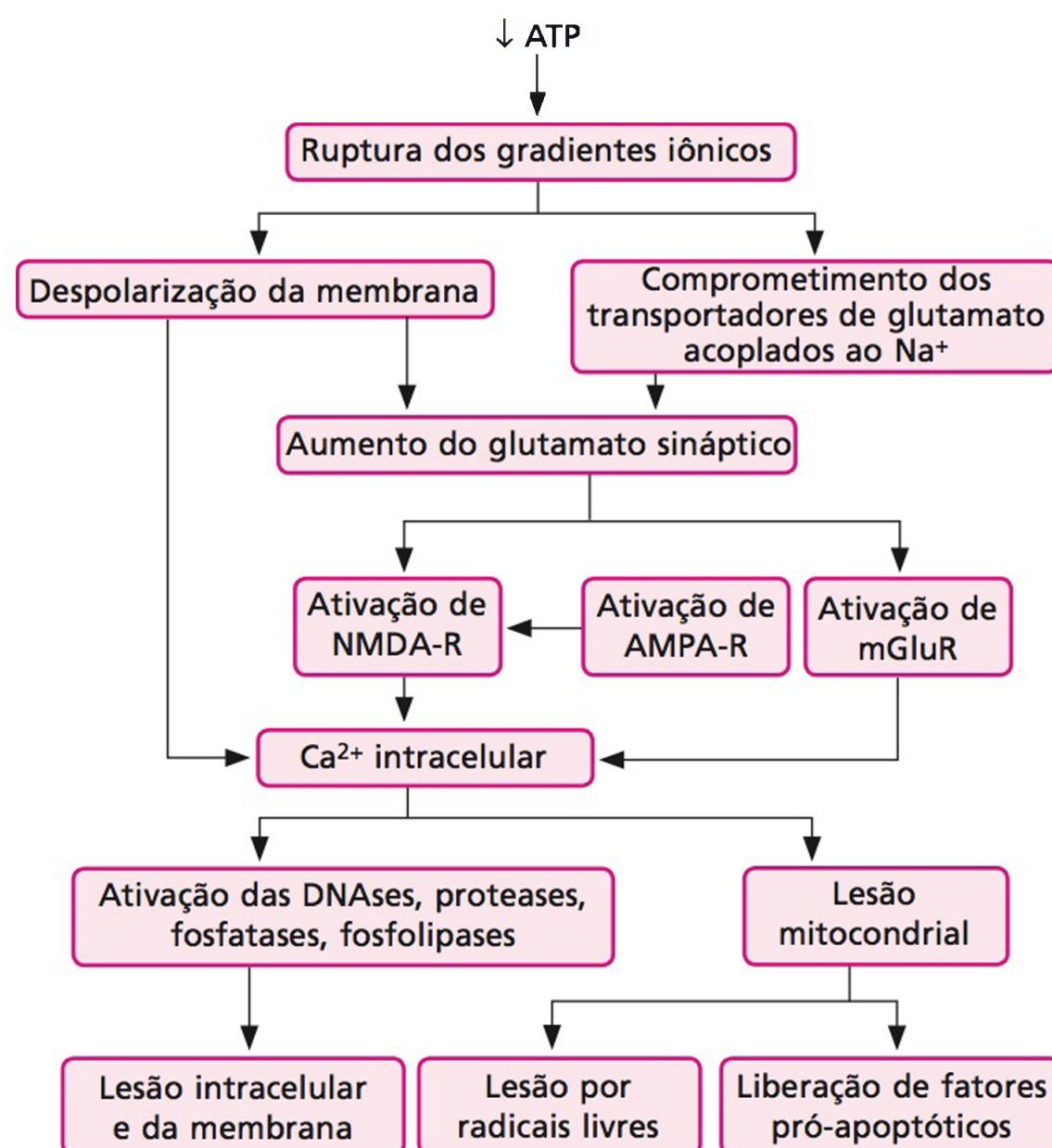
neurodegenerativas, acidente vascular cerebral, traumatismo, hiperalgesia e epilepsia, os receptores de glutamato tornaram-se alvos importantes para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas como potenciais neuroprotetores.

Acetilcolina

A Ach é um neurotransmissor que desempenha várias funções complexas que envolvem, essencialmente, a junção neuromuscular (JNM), o SNA e o SNC; é um neurotransmissor clássico do sistema nervoso periférico, tanto somático como autônomo, os quais serão detalhados adiante.

A Ach foi o primeiro composto identificado como neurotransmissor central. No interior do cérebro, o papel da Ach é pouco claro, embora ela provavelmente desempenhe funções essenciais na aprendizagem, memória, modulação do sono e vigília, além de contribuir para a supressão da dor em nível medular e exercer um papel na plasticidade neuronal. As drogas que bloqueiam a Ach no SNC podem produzir déficits de cognição e, em doses tóxicas, produzem sintomas psicóticos.

Diversos grupos colinérgicos foram descritos, concentrados no tronco encefálico e nos núcleos de base. Como parte do sistema de ativação reticular ascendente, os neurônios colinérgicos participam do comando do nível



978-85-7288-950-6

Figura 3.6 – Papel dos receptores de glutamato na excitotoxicidade. A isquemia cerebral provoca depleção dos níveis de ATP, a qual está intimamente relacionada ao aumento dos níveis de glutamato. Adaptado de Golan et al.².

de excitação e vigília. A banda diagonal de Broca e o núcleo basal de Maynert enviam fibras nervosas ao hipocampo e ao córtex sensorial, relacionados assim com o processamento da responsividade a estímulos externos, das emoções e da memória de curto prazo. A redução importante da atividade colinérgica central em parte explicaria a instalação dos déficits cognitivos na doença de Alzheimer. Por fim, há uma pequena quantidade de interneurônios Ach em todo o neocórtex, importantes para a aprendizagem motora e o controle fino dos movimentos; participam da gênese de distúrbios como a doença de Parkinson, sendo inclusive alvos terapêuticos.

A Ach é sintetizada pela colina acetiltransferase a partir da colina e da acetil-coenzima A (acetil-CoA), para depois ser armazenada em vesículas sinápticas. Quando ela é liberada dos seus neurônios, pode ligar-se a um de dois tipos principais de receptores – o nicotínico e o muscarínico.

Os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) são encontrados nas JNM e no SNC. São receptores ionotrópicos ligante-dependentes, portanto, a Ach agirá de forma direta, promovendo a abertura de canais iônicos e uma resposta excitatória (influxo de Na^+) rápida e breve. Podem também atuar na membrana pré-sináptica para mediar a liberação de outros neurotransmissores.

Derivados do curare exercem efeito paralisante ao bloquearem NACHR musculares e, em menor extensão, neuronais. A succinilcolina, um agente paralisante de ação rápida, atua como um agonista parcial fraco. O biperideno e o triexifenidil são fármacos anticolinérgicos que, por reduzirem a hiperatividade do neocórtex, são utilizados como adjuvantes no controle da doença de Parkinson.

Os receptores muscarínicos, por outro lado, são do tipo metabotrópico, acoplados a proteínas G e subdivididos em 5 tipos. Os receptores muscarínicos encontrados no SNC (M_1 , M_5), em gânglios autônomos (M_1) e em músculos controlados pela inervação parassimpática (M_3) promovem estimulação da fosfolipase C, que resulta em potenciais de ação para a contração dos músculos lisos inervados. Já aqueles encontrados no coração (M_2) e em outras regiões do SNC (M_4) promovem inibição da adenililciclase e hiperpolarização da célula pós-sináptica, causando diminuição da frequência cardíaca (bradicardia).

As funções sinápticas da Ach são finalizadas pela enzima acetilcolinesterase (AChE), que a hidrolisa em colina e acetato. A colina é liberada no líquido extracelular para que essa possa ser reaproveitada nos processos de síntese neuronais.

Dessa forma, essa enzima é capaz de modular a intensidade da resposta sináptica, uma vez que a remoção

imediate é necessária para evitar a difusão lateral e a ativação sequencial dos receptores envolvidos.

Não obstante, anticolinesterásicos podem inibir a AChE, causando o acúmulo de Ach na fenda sináptica e, por conseguinte, ativação excessiva dos receptores colinérgicos no sistema nervoso. A fisostigmina e a neostigmina são inibidores reversíveis utilizados no tratamento de glaucoma e miastenia grave. Os I-AChE também são as principais drogas atualmente licenciadas para o tratamento específico da doença de Alzheimer. Seu uso baseia-se no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença e visa o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina em nível cerebral. Entre seus principais representantes destacam-se a tacrina, a donepezila, a galantamina e a rivastigmina.

Histamina

A histamina não atravessa a barreira hematoencefálica, portanto é produzida localmente a partir da descarboxilação do aminoácido histidina. Na periferia, ela é liberada por mastócitos, onde exerce um papel nas respostas inflamatórias, algésicas e alérgicas. Histamina liberada no estômago ativa receptores H_2 para causar a liberação de secreção ácida.

Dentro do cérebro, a histamina é sintetizada exclusivamente por neurônios presentes no núcleo túberomamilar do hipotálamo. A via histaminérgica projeta sinapses para córtex cerebral, hipocampo, neocórtex, hipotálamo e medula espinhal. Enquanto a função mais bem caracterizada da via histaminérgica no SNC é a regulação do sono/vigília, ela também está envolvida no mecanismo de aprendizagem, memória, secreção neuroendócrina, termorregulação e modulação da ingestão alimentar.

Muitas drogas bloqueiam receptores H_1 , seja como efeito adverso (doxepina, clozapina) ou como mecanismo desejado (anti-histamínicos, como a difenidramina). Antagonistas H_1 que penetram no SNC possuem ação sedativa, como a prometazina. Novos anti-histamínicos usados em processos alérgicos, como a loratadina, não provocam sono por não atravessarem a barreira hematoencefálica.

A maioria dos agentes que bloqueiam a atividade dos receptores H_2 não exerce atividade em nível central. Essa classe de fármacos, como a cimetidina e a ranitidina, atua como inibidores da secreção gástrica ácida.

REFERÊNCIAS

1. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. São Paulo: Elsevier, 2006. p. 57-71, 555-571.

2. GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 98-202.
3. RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 168-193, p. 492-500.

LEITURA COMPLEMENTAR

- BAHENA-TRUJILLO, R.; FLORES, G.; ARIAS-MONTAÑO, J. A. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. **Rev. Biomed.**, v. 11, p. 39-60, 2000.
- BITENCOURT, A. G. V. et al. Análise de estressores para o paciente em unidade de terapia intensiva. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v. 19, n. 1, p. 53-59, 2007.
- BRESSAN, R. A.; BIGLIANI, V.; PILOWSKY, L. S. Neuroimagem de receptores D2 de dopamina na esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 23, p. 46-49, 2001.
- CAIUBY, A. V. S.; ANDREOLI, P. B. A.; ANDREOLI, S. B. Trans-torno de estresse pós-traumático em pacientes de unidade de terapia intensiva. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v. 22, n. 1, p. 77-84, 2010.
- CARVALHO-SANTOS, J. et al. Efeito do tratamento com triptofano sobre parâmetros do comportamento alimentar em ratos adultos submetidos à desnutrição neonatal. **Rev. Nutr.**, v. 23, n. 4, p. 503-511, 2010.
- HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, G. A. **Goodman & Gilman** – as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 215, 265-301.
- HASSELMO, M. E. The role of acetylcholine in learning and memory. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 16, n. 6, p. 710-715, 2006.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007. p. 297-308.
- KRYSTAL, J. H. et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. **Molecular Psychiatry**, v. 7, p. 71-80, 2002.
- KUMMER, A. M. **Alterações neuropsiquiátricas na doença de Parkinson**. 2009. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- KUMMER, A. M. et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: case report. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 64, n. 4, p. 1019-1022, 2006.
- LENT, R. **Cem bilhões de neurônios**: conceitos fundamentais de neurociência. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 115-145.
- LIMA, V. T. M. et al. Buspirona aumenta a densidade de receptores dopaminérgicos D2-símile em corpo estriado de rato. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 60, n. 1, p. 38-40, 2002.
- MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 17-38.
- MANZANO-PALOMO, S.; DE LA MORENA-VICENTE, M. A.; BARQUERO, M. S. Neurotransmitters in Alzheimer's disease. **Rev. Neurol.**, v. 42, n. 6, p. 350-353, 2006.
- MATTOS, J. P.; MATTOS, V. M. B. C. Novos agonistas dopaminérgicos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 57, n. 2a, p. 329-332, 1999.
- NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. **Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience**. 2. ed. New York: McGraw Hill, 2009. p. 117-180.
- PESSOA, R. F.; NÁCUL, F. E. Delirium em pacientes críticos. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v. 18, n. 2, p. 190-195, 2006.
- PLISZKA, S. R. **Neurociência para o clínico de saúde mental**. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- PRASAD, C. Food, mood and health: a neurobiologic outlook. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 31, n. 12, p. 1517-1527, 1998.
- RAITERI, M. Functional pharmacology in human brain. **Pharmacol. Rev.**, v. 58, p. 162-193, 2006.
- ROHLFS, I. C. P. M. et al. Relação da síndrome do excesso de treinamento com estresse, fadiga e serotonina. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 11, n. 6, p. 367-372, 2005.
- SALUM, C.; PEREIRA, A. C. C. I.; GUIMARÃES, E. A. D. B. B. Dopamina, óxido nítrico e suas interações em modelos para o estudo da esquizofrenia. **Psicol. Reflex. Crit.**, v. 21, n. 2, p. 182-194, 2008.
- SHIH, M. C. et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [99mTc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 64, n. 3a, p. 628-634, 2006.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- TANNO, A. P.; MARCONDES, F. K. Estresse, ciclo reprodutivo e sensibilidade cardíaca às catecolaminas. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 38, n. 3, p. 273-289, 2002.
- UUSI-OUKARI, M.; KORPI, E. R. Regulation of GABA (a) receptor subunit expression by pharmacological agents. **Pharmacol. Rev.**, v. 62, n. 1, p. 97-135, 2010.
- WHITTAKER, V. P. Some currently neglected aspects of cholinergic function. **J. Mol. Neurosci.**, v. 40, n. 1-2, p. 7-11, 2010.

Abordagem da Febre no Paciente Criticamente Enfermo

Gerson Luiz de Macedo ♦ Júlia Pinella Guedes Pereira ♦
Marcos Borges Amorim ♦ Giuliana Lopes Fantinelli ♦ Cristian Vogas

INTRODUÇÃO

A temperatura corporal, um dos mais antigos sinais vitais mensurados e reportados na medicina, constitui um importante indicador de alterações críticas no *status* de um paciente gravemente enfermo.

A homeostase térmica resulta do balanço entre a aquisição e a perda de calor pelo organismo e é, em circunstâncias normais, rigorosamente controlada pelo hipotálamo, de forma a manter a temperatura ideal para a adequada funcionalidade dos órgãos.

Quando a aquisição de energia térmica é superior à perda, ocorre acúmulo de calor e consequente elevação da temperatura. Quando a perda de calor é superior ao ganho, a temperatura corporal diminui.

A aquisição de calor ocorre basicamente pela geração de energia por meio de processos metabólicos, associada à absorção passiva de energia térmica do meio ambiente; enquanto a dissipação térmica está relacionada à velocidade de transferência de calor dos órgãos profundos para a pele e desta para o meio externo.

O corpo humano pode ser dividido basicamente em dois compartimentos: um central e outro periférico.

O compartimento central engloba tecidos e órgãos profundos localizados na cabeça e no tronco, conhecidos por apresentarem altas taxas metabólicas e, consequentemente, maior geração de energia térmica. O cérebro, por exemplo, é o órgão metabolicamente mais ativo do corpo humano e responde pelo consumo de 25% da glicose

utilizada no organismo em repouso. Além da alta produção cerebral de energia térmica, a dissipação de calor é bastante reduzida em função da presença da calota craniana, do couro cabeludo altamente vascularizado e dos cabelos.

O compartimento periférico, por sua vez, é composto pelos membros superiores e inferiores e sua termogênese, gerada essencialmente a partir dos músculos esqueléticos e da pele, é modesta se comparada à central, mas de relevância nos casos de atividade física aumentada.

A temperatura central, resultante principalmente do metabolismo do compartimento central, costuma ser mantida em níveis constantes, com variação circadiana que dificilmente ultrapassa 0,6°C, ao passo que a temperatura cutânea, relacionada ao compartimento periférico, sofre variações de acordo com a influência do ambiente externo.

A temperatura corporal central considerada normal pode variar entre 35,6°C e 38,2°C, quando mensurada por via oral.

Os principais mecanismos de regulação da temperatura envolvidos na produção de calor são o metabolismo basal das células, o metabolismo resultante de atividade muscular, do efeito da tiroxina sobre as células, do efeito de epinefrina, norepinefrina e estímulos simpáticos sobre as células, do aumento da atividade química celular e do efeito termogênico dos alimentos. Energia térmica também pode ser adquirida do ambiente, quando a temperatura externa é superior à do organismo, mediante processos de convecção e de condução, ou também por radiação solar ou outras fontes.

Os principais mecanismos envolvidos na dissipação de calor através do corpo são irradiação, condução, evaporação e convecção.

Durante o repouso, a irradiação é responsável por 60% da dissipação de energia térmica, a evaporação, por 20%, e a convecção, associada à condução, por 20%.

Durante o exercício físico, a evaporação responde por 80% da perda de calor, a irradiação, por 5%, e a convecção, associada à condução, por 15%.

Temperatura ambiente, umidade e velocidade das correntes de ar podem alterar o processo de troca de calor, tornando-o mais ou menos efetivo.

O controle comportamental da temperatura, que resulta da sensação física de hipo ou hiperaquecimento, desencadeia no indivíduo a necessidade de realizar ajustes ambientais para se restabelecer o conforto térmico, como sair de um ambiente ou utilizar roupas adequadas para a temperatura externa.

O HIPOTÁLAMO E A REGULAÇÃO TÉRMICA

Quando a temperatura do corpo está muito alta ou muito baixa, centros regulatórios da temperatura presentes no hipotálamo operam para que o equilíbrio seja restabelecido. Pequenas variações circadianas da temperatura corporal central são controladas, por exemplo, pelo núcleo hipotalâmico supraquiasmático.

A detecção da temperatura ocorre principalmente em receptores hipotalâmicos, mas receptores situados em outras partes do corpo monitoram de modo constante as alterações térmicas. Eles estão presentes, por exemplo, na pele, na medula espinhal, em órgãos abdominais e nas proximidades dos grandes vasos da região superior do abdômen e do tórax.

Os sinais provenientes desses receptores ativam regiões específicas do hipotálamo e modulam a resposta termorreguladora, fazendo com que a temperatura corporal acompanhe o *set point* hipotalâmico estabelecido.

Dessa forma, se receptores presentes no núcleo pré-óptico do hipotálamo anterior percebem uma diminuição da temperatura corporal, mecanismos de geração e de conservação de calor são acionados, tais como: vasoconstrição, piloereção e aumento da termogênese por meio da promoção de calafrios, do aumento da secreção de tiroxina e da estimulação simpática, por exemplo.

Se, por outro lado, esses receptores percebem uma elevação da temperatura central, mecanismos disponíveis para promover a dissipação de calor são disparados, tais como: vasodilatação dos vasos cutâneos, sudorese,

aumento da frequência respiratória e adaptação do meio externo para promoção da perda de calor.

O ponto de ajuste térmico hipotalâmico é sensível a diversos agentes, como hormônios esteroides sexuais, catecolaminas e hormônios tireoidianos.

HIPERTERMIA E FEBRE

A hipertermia é definida como uma elevação da temperatura corporal central sem alteração do *set point* hipotalâmico, decorrente de uma falha no processo termorregulador.

Ela pode ser desencadeada por danos neurológicos nos centros reguladores, pela termogênese excessiva ou por uma incapacidade de atuação dos mecanismos de dissipação de calor, e pode estar associada, por exemplo, à realização de exercícios físicos vigorosos, à desidratação, à imersão em líquidos aquecidos ou à insolação.

Casos graves de hipertermia são chamados de hiperpirexia e podem ser observados na presença de lesões hipotalâmicas, como tumores ou traumas, em distúrbios endócrinos, no uso de alguns tipos de drogas, na intermação, na síndrome neuroléptica maligna e na hipertermia maligna associada à anestesia.

No Quadro 4.1, encontram-se os principais diagnósticos diferenciais de hipertermia dentro de uma unidade de terapia intensiva (UTI).

A febre pode ser definida como o aumento da temperatura corporal central acima de 38,3°C, decorrente da elevação do ponto de ajuste termorregulador ou *set point* hipotalâmico, e representa uma resposta adaptativa do indivíduo a um estado inflamatório, constituindo um sinal clínico importante no manejo do paciente criticamente enfermo.

Quadro 4.1 – Diagnósticos diferenciais de hipertermia na UTI

Síndromes hipertérmicas

- Medicamentosa
 - Hipertemia maligna
 - Síndrome neuroléptica maligna
 - Síndrome simpaticomimética
 - Síndrome serotoninérgica
- Ambiental
 - Síncope pelo calor (*heat stroke*)
- Endócrina
 - Tireotoxicose
 - Crise adrenal
 - Feocromocitoma
- Neurológica
 - Trauma
 - Acidente vascular cerebral

A elevação da temperatura proporciona maior velocidade às reações metabólicas, de forma que a cada incremento de 0,6°C na temperatura central representa um acréscimo de 10% do metabolismo basal. O principal benefício verificado com o acréscimo de temperatura é o aumento da resistência contra infecções. Estudos mostram uma relação positiva entre máxima temperatura corporal em situação de bacteremia e índices de sobrevivência.

No entanto, existem também os efeitos deletérios da febre, que podem afetar principalmente indivíduos com doenças cardiopulmonares, em função do aumento do débito cardíaco, da elevação do consumo de oxigênio e da produção de dióxido de carbono, e indivíduos submetidos à neurocirurgia ou acometidos por acidentes vasculares cerebrais, em função da exacerbação dos danos pela elevação da temperatura cerebral.

Fisiopatologia da febre

A febre pode estar relacionada a processos inflamatórios infecciosos e não infecciosos e é um dos sinais mais encontrados em pacientes criticamente enfermos.

Em um indivíduo saudável, os neurônios termossensíveis localizados no hipotálamo, na medula e na pele realizam constante monitoramento da temperatura corporal, modulando os mecanismos de dissipação e de retenção de calor para promover a homeostase térmica. No paciente enfermo, a febre significa uma alteração no *set point* hipotalâmico, gerando temperaturas acima de 38,3°C.

A origem da febre tem sido explicada por meio de dois mecanismos distintos. De acordo com o conceito clássico, leucócitos e macrófagos produzem citocinas quando expostos a pirógenos exógenos, tais como micro-organismos, toxinas, proteínas, lipopolissacarídeos e peptideoglicanos.

Pirógenos internos também são capazes de estimular a liberação de citocinas, como é o caso dos complexos imunes antígeno-anticorpo e frações do complemento, por exemplo.

Em resposta à circulação de citocinas, principalmente interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral- α e interferons, o hipotálamo sintetiza a prostaglandina E2, que estimula a elevação da temperatura corporal.

Um conceito alternativo e interessante sobre a origem da febre propõe que a prostaglandina E2 é rapidamente sintetizada a partir do ácido araquidônico, pela via da ciclo-oxigenase (COX), nas células de Kupfer localizadas no fígado. Essas células seriam ativadas pelo componente 5a da cascata do complemento, cuja liberação ocorre em resposta à invasão do organismo por patógenos e independente da presença de citocinas. A prostaglandina E2 seria, então, transportada para o hipotálamo pela corrente sanguínea ou pela via vagal ou noradrenérgica, estimulando

a elevação da temperatura corporal. Com o decorrer do processo de depuração da prostaglandina E2, o *set point* hipotalâmico retornaria à condição inicial, disparando os mecanismos de dissipação de calor e, consequentemente, levando a uma diminuição da temperatura corporal.

É importante salientar a existência de substâncias criogênicas, que contrabalanceiam a ação dos pirógenos e limitam a magnitude da febre a níveis não prejudiciais ao corpo humano. Podemos citar como agentes criogênicos endógenos interleucina-4, interleucina-10, vasopressina e alguns glicocorticoides, por exemplo. O fator de necrose tumoral- α pode atuar como agente criogênico ou pirogênico, dependendo das condições.

A perda do equilíbrio termorregulador e a presença de agentes criogênicos endógenos explicam o quadro de hipotermia presente em alguns casos de choque séptico.

O PACIENTE FEBRIL NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Estudos mostram que 30% dos pacientes apresentarão febre durante uma internação hospitalar e cerca de 90% dos pacientes portadores de sepse grave apresentarão elevação anormal da temperatura central no decorrer de sua internação em uma UTI. Episódios febris em geral desencadeiam um novo processo investigativo para definição diagnóstica e uma abordagem assertiva é fundamental para que se institua uma terapia efetiva, dentro do prazo necessário e com custos racionais.

Não é raro o estabelecimento de terapias antipiréticas antes de se confirmar a causa da febre, o que sinaliza uma distorção conceitual em relação aos efeitos benéficos e deletérios da elevação da temperatura sobre o organismo e certa dificuldade em se lidar com a pressão psicológica para se instituir um tratamento precoce, exercida principalmente por familiares.

De acordo com o American College of Critical Care Medicine, a febre de origem indeterminada, em paciente crítico antes afebril, deve ser adequadamente investigada antes de se instituir qualquer conduta terapêutica ou de se solicitar exames complementares, o que inclui exame físico detalhado e história clínica evolutiva profunda sobre o doente.

Devemos considerar, portanto, que na ausência de um foco infeccioso definido e diante de um paciente com estabilidade hemodinâmica, sem sinais de hipoperfusão tissular, a febre deve ser exaustivamente investigada dentro de uma UTI, levando-se em conta também as etiologias não infecciosas. O uso precoce e sem justificativa de antimicrobianos representa um dos principais motivos de resistência bacteriana e de superinfecção na medicina intensiva.

Para os casos de temperatura excepcionalmente elevada ($>40^{\circ}\text{C}$) em pacientes internados na UTI, característica clássica das síndromes hipertérmicas de etiologia não infecciosa, ainda não se estabeleceu uma discussão quanto ao uso de manobras terapêuticas para seu controle, apesar do risco elevado de convulsões, lesões cerebrais e de início ou piora das disfunções orgânicas ocasionadas pelo quadro de hiperpirexia.

Nos casos de febre moderada, existe o questionamento a respeito do uso de antitérmicos para o controle da temperatura, já que a febre representa uma resposta adaptativa capaz de reduzir a expressão de agentes virulentos e aumentar a resposta imunológica e a suscetibilidade dos micro-organismos patogênicos aos antimicrobianos.

É importante ressaltar que, embora se deva considerar o uso de antitérmicos nos pacientes que se sintam desconfortáveis com essa alteração clínica, o uso regular desses medicamentos em pacientes internados pode retardar o diagnóstico de uma patologia potencialmente grave e, portanto, uma terapia adequada e precoce.

Causas mais comuns de febre de origem não infecciosa na UTI

As causas não infecciosas representam cerca de 50% dos casos de febre dentro de uma UTI.

Nesses casos, é fundamental analisar o perfil do paciente assistido na unidade, assim como os dados epidemiológicos locais.

O Quadro 4.2 exemplifica as causas não infecciosas de febre mais prevalentes na UTI.

Em unidades que assistem pacientes portadores de patologias cardíacas, por exemplo, as causas mais prevalentes de febre englobam tromboembolismo, complicações hemorrágicas de terapia trombolítica e trombose venosa profunda.

Já em unidades que acolhem pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, as causas de febre mais comuns são a síndrome da fossa posterior, a qual mimetiza meningite e o traumatismo craniano ou hipotalâmico. Quando o centro regulador da temperatura é lesado, a febre apresenta-se resistente à terapia antitérmica e não raramente excede os 39°C , associada à ausência de transpiração.

No paciente em fase pós-operatória, a febre é comum dentro das primeiras 72h e está relacionada à liberação de pirógenos endógenos na circulação sanguínea. A avaliação cuidadosa para se excluir possível causa infecciosa é fundamental nesses casos e deve-se levar em conta o tipo e o local da cirurgia, assim como comorbidades subjacentes. Em cirurgias de tórax e de abdômen superior é comum a ocorrência de pneumonia, enquanto em cirurgias de abdômen inferior, a infecção do trato urinário é mais prevalente.

A febre causada por hipersensibilidade a drogas é de difícil diagnóstico e cursa com altas temperaturas, em geral entre $38,8^{\circ}\text{C}$ e 40°C . O diagnóstico neste caso é realizado comumente por exclusão e pode ser simplificado quando há a presença de manifestações cutâneas, tais como *rash* maculopapular, elevação moderada de transaminases séricas e eosinofilia periférica. O sinal mais comum associado à febre de origem medicamentosa é a bradicardia relativa, que pode ocorrer por falha de condução intrínseca ou pelo bloqueio dos receptores β .

O processo de hipersensibilidade pode acontecer em decorrência da administração de qualquer droga. No entanto, o maior risco de indução da febre de origem medicamentosa está associado primeiramente aos antibióticos (β -lactâmicos), seguidos por antiepilépticos (fenitoína), antiarrítmicos (quinidina e procainamida) e anti-hipertensivos (α -metildopa). A febre, nestes casos, apresenta-se, em média, 8 dias após o início da administração da droga e geralmente cessa após 72h da suspensão do medicamento. Quando há a presença de *rash* cutâneo, este pode desaparecer em dias ou semanas.

A administração da droga pode causar também processo inflamatório local, podendo ocorrer flebite, abscesso estéril e reação de tecidos moles.

Outra situação bastante comum nas UTI é a ocorrência de novo episódio de febre após antibioticoterapia em paciente previamente portador de infecção. A conduta ideal para se evitar esse tipo de situação é a retirada precoce do antibiótico quando há melhora do quadro infeccioso e na ausência de outros sítios de infecção. Se não há evidências de melhora da infecção, o antibiótico utilizado deve ser substituído com rapidez.

Quando a febre é especialmente elevada em um paciente internado em UTI, dois outros diagnósticos de origem não infecciosa devem ser considerados: a hipertermia maligna e a síndrome neuroléptica maligna. A primeira ocorre na maioria das vezes após anestesia geral, podendo ser causada pela administração de drogas relacionadas ao processo anestésico, tais como halotano e succinilcolina. A síndrome neuroléptica maligna, por sua vez, é consequência do bloqueio da captação da dopamina nos receptores dopaminérgicos.

Em ambas as situações há a inibição dos mecanismos de dissipação de calor, com geração de febre alta, rigidez muscular e aumento da creatina fosfoquinase.

O tratamento dessas duas entidades clínicas inclui a remoção da droga deletéria e a administração de relaxantes musculares, como o dantroleno, e agonistas da dopamina, como a bromocriptina, por exemplo.

Outras causas não infecciosas de febre em pacientes criticamente enfermos são insolação, interrupção no uso de certas drogas, atelectasia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e transfusão sanguínea.

Quadro 4.2 – Etiologias não infecciosas da febre na UTI

- Hematológicas
 - Reações transfusionais – TRALI
 - Trombose venosa profunda
 - Embolia/infarto pulmonar
- Abdominal
 - Pancreatite aguda
 - Colecistite alitiásica
- Pulmonar
 - Pneumonite por aspiração
 - SDRA
- Doenças do colágeno
 - Lúpus eritematoso sistêmico
 - Artrite reumatoide
- Vascular
 - Infarto agudo do miocárdio
 - Acidente vascular encefálico
- Neoplasias
 - Linfomas
 - Leucemias
 - Mieloma múltiplo
 - Tumores sólidos
- Reações de hipersensibilidade a drogas
 - Antibióticos

A insolação pode ocorrer principalmente em pacientes em uso de medicação psicotrópica ou drogas anticolinérgicas e requer suspensão do tratamento e refrigeração externa do corpo.

A interrupção do uso de certas drogas como álcool, opiáceos, barbitúricos e benzodiazepínicos pode estar associada à taquicardia, sudorese e hiperpirexia.

Atelectasia e SDRA são quadros respiratórios de origem não infecciosa que costumam cursar com febre.

A transfusão sanguínea, especialmente de plaquetas, está associada à presença de febre em 0,5% dos casos e costuma cursar com elevação da temperatura de 30min a 2h após a transfusão e é geralmente precedida por calafrios.

Causas mais comuns de febre de origem infecciosa na UTI

As causas mais frequentes de febre de origem infecciosa em uma UTI são pneumonia associada à ventilação mecânica, sinusite, infecções relacionadas ao uso de cateteres, diarreia nosocomial e feridas infectadas.

A pneumonia associada à ventilação mecânica ocorre em 25% dos pacientes submetidos ao processo e cursa

geralmente com leucocitose, presença de secreção traqueal purulenta e aparecimento de novos infiltrados na radiografia de tórax. Em pacientes imunossuprimidos, esses achados nem sempre estão presentes, especialmente naqueles submetidos ao transplante de órgãos sólidos.

As infecções associadas ao uso de cateteres estão relacionadas a patógenos que costumam colonizar dispositivos vasculares. Como a maioria dos pacientes internados em uma UTI apresenta pelo menos um acesso venoso central, a incidência deste tipo de infecção é significativa e o risco ao qual o paciente está exposto depende diretamente do tempo de utilização do cateter, do número de portas de entrada, do tipo de dispositivo, do número de manipulações e da técnica utilizada na sua implantação. A conduta ideal nestes casos é a retirada do cateter e a realização de exame de cultura quantitativo.

A sinusite representa 5% do total de infecções desenvolvidas em uma UTI e afeta principalmente os pacientes portadores de traumas ou submetidos a neurocirurgias. O quadro clínico geralmente se caracteriza por febre e leucocitose, com presença não obrigatória de descarga nasal purulenta. O diagnóstico é realizado por meio de radiografia, de tomografia computadorizada ou de ressonância magnética.

A diarreia nosocomial é uma manifestação frequente no paciente crítico e geralmente ocasionada por alimentação enteral ou antibioticoterapia. Neste último caso, o patógeno responsável pela infecção é o *Clostridium difficile*, sendo que todo caso de diarreia que se instala após a administração de antimicrobianos ou de quimioterápicos nos últimos 60 dias deve ser investigado. Os principais antimicrobianos envolvidos na gênese da diarreia nosocomial pelo *Clostridium difficile* são as cefalosporinas, a clindamicina e as fluoroquinolonas.

As infecções relacionadas a locais cirúrgicos podem ser a causa de admissão do paciente na UTI e estão relacionadas às comorbidades presentes no paciente, à duração da cirurgia e à profilaxia realizada.

Os fungos constituem uma importante causa de infecções em uma UTI e estão associados a fatores de risco específicos. O diagnóstico deve ser realizado por meio do exame histológico.

A infecção do trato urinário no paciente crítico, geralmente associada ao uso de cateteres, raramente é sintomática e não é considerada causa significativa de mortalidade.

Tratamento da febre no paciente crítico

A conduta inicial do paciente criticamente enfermo portador de febre deve incluir uma revisão aprofundada dos

registros médicos, exame físico detalhado, com avaliação rigorosa de fatores como duração e magnitude da febre, frequência cardíaca e relação no tempo entre o diagnóstico e o início da intervenção terapêutica. Duas hemoculturas devem ser realizadas em todo paciente febril, coletadas em locais distintos e por agulhas diferentes, se possível, antes do início da antibioticoterapia.

A febre aparece por volta de 1 a 2h após a presença de micro-organismos na corrente sanguínea. É importante considerar que a coleta não deve estar condicionada à presença de picos febris, uma vez que estes momentos resultam da lise dos micro-organismos e não necessariamente de uma concentração bacteriana mais elevada. Tal fato explica a ocorrência frequente de resultados negativos na hemocultura realizada durante estes picos de elevação da temperatura.

Nos casos nos quais a febre está relacionada a uma leucocitose não justificada, associada a acidose, hipotensão, taquicardia persistente e taquipneia, deve ser investigada uma possível síndrome séptica originada por infecção do trato urinário, pneumonia associada à ventilação mecânica, flebite, presença de feridas infectadas ou bacteremia.

Nos pacientes que apresentam sinais progressivos de sepse grave ou nos casos de neutropenia associada à febre, deve-se iniciar antibioticoterapia de largo espectro, logo após a realização da hemocultura.

Outra conduta importante consiste em se realizar cultura quantitativa ou qualitativa em cateteres nasais ou de acesso central utilizados por mais de 48h.

Nos casos de pacientes com diarreia nosocomial é fundamental a pesquisa da presença do *Clostridium difficile*.

Nos casos de infecção abdominal, a tomografia computadorizada de abdômen é indicada.

Caso a febre persista por 48 a 96h após o início da administração de antimicrobianos de largo espectro, deve-se reavaliar o paciente levando-se em conta a possibilidade de infecção fúngica. Uma boa conduta nesse caso inclui o início de uma terapia antifúngica empírica, associada à realização de testes diagnósticos como venografia, hemograma completo com contagem de eosinófilos e exames de imagem abdominais.

Alguns biomarcadores têm sido propostos como adjuvantes na investigação das causas de febre, dentre eles: níveis de procalcitonina sérica, sistemas de detecção de endotoxinas, expressão de receptores em células mieloides (como o receptor de gatilho expresso em células mieloides [TREM-1]), proteína C-reativa, fator de necrose tumoral- α e interleucina-6. O nível sérico de procalcitonina é o indicador mais precoce de infecção ou sepse bacteriana.

A abordagem medicamentosa em pacientes que apresentam febre na UTI é realizada com o uso de agentes antipiréticos ou por meio de técnicas de resfriamento externo. No entanto, esse último tipo de procedimento promove grandes flutuações de temperatura e a recuperação posterior do estado de hipertermia, com consequente hipermetabolismo, elevação do consumo de oxigênio e da liberação de epinefrina e de norepinefrina.

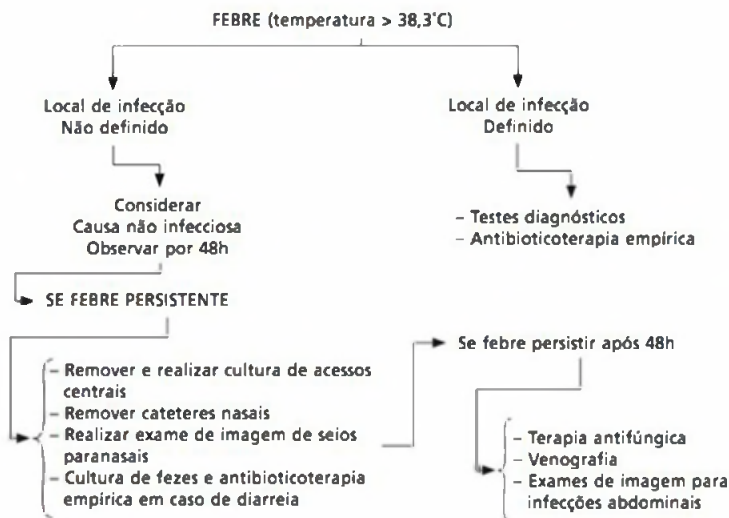


Figura 4.1 – Manejo do paciente febril na UTI.

A Figura 4.1 apresenta o fluxograma básico de conduta em paciente febril em uma UTI.

Antipiréticos utilizados na medicina intensiva

O tratamento básico da febre consiste na administração de drogas antipiréticas e em métodos de resfriamento corporal tais como utilização de cobertores térmicos, compressas frias ou embebidas em álcool e lavagem nasogástrica ou retal.

A febre pode ser resultado de infecção, lesão tissular, inflamação, rejeição a um enxerto ou doença maligna. Todas essas condições aumentam a formação de citocinas como interleucina-1- β , interleucina-6, interferons e fator de necrose tumoral- α . As citocinas aumentam a síntese de prostaglandinas E2 que, por sua vez, fazem com que o hipotálamo eleve a temperatura corporal, promovendo o aumento da geração de calor e a redução de sua perda.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) suprimem essa resposta por meio da inibição da síntese das prostaglandinas E2. Eles promovem o controle da temperatura mediante a inibição das COX (COX-1, COX-2 e COX-3), substâncias que catalisam a produção das prostaglandinas. Os AINE atuam na resposta inflamatória pelos seguintes mecanismos: acetilando irreversivelmente a COX (salicilatos), competindo com o ácido araquidônico (derivados do ácido propiônico) ou, ainda, inibindo parcialmente a COX (para-aminofenóis).

Certos fármacos neurolépticos conseguem interferir no mecanismo termorregulador hipotalâmico, alterando diretamente o *set point* estabelecido, como é o caso da fenotiazina.

As drogas antipiréticas mais utilizadas na UTI pertencem à classe dos AINE, conforme segue.

Pirazolonas

Dipirona

A dipirona é uma droga sintética, extraída do alcatrão, que apresenta efeito antipirético, analgésico e anti-inflamatório. Pertence ao grupo das pirazolonas e é classificado como AINE, apresentando efeitos diferenciados de acordo com a posologia empregada: efeito antipirético em dosagem baixa (10mg/kg), efeito analgésico em dosagem mediana (15-30mg/kg) e efeito anti-inflamatório e antiespasmódico em dosagem alta (>50mg/kg).

Farmacocinética

Altos níveis plasmáticos são obtidos rapidamente por meio da injeção venosa pois cerca de 58% da droga se fixam às

proteínas do plasma. Os efeitos ocorrem a partir de 30 a 60min após a administração e duram aproximadamente de 4 a 6h. A biotransformação é hepática e a excreção, renal.

Mecanismos de ação

Apesar de inúmeras pesquisas realizadas, o mecanismo de ação analgésico da dipirona ainda não está definitivamente elucidado, principalmente em relação a sua atuação no sistema nervoso periférico e central.

Alguns dados indicam que a dipirona e seu principal metabólito, 4-N-metil-amino-antipirina, possuem mecanismo de ação central e periférico combinados.

Sua atividade antipirética decorre principalmente da inibição da COX-3, envolvida diretamente na síntese da prostaglandina E no hipotálamo.

Seu efeito analgésico está relacionado a sua atuação periférica, envolvendo prostaglandinas e óxido nítrico, e também a sua atuação central, por meio de sinergismo peptidérgico, serotoninérgico e antagonismo glutaminérgico.

Efeitos adversos

Reações alérgicas são raras, mas podem ser graves. Podem ocorrer reações anafiláticas leves na pele ou na mucosa, dispneia, hipotensão e sintomas gastrointestinais. Pacientes asmáticos podem ser acometidos por crises com o uso da dipirona.

As reações leves podem progredir para formas graves como angioedema de laringe, broncoespasmo, arritmias cardíacas, hipotensão grave, cianose e choque circulatório.

Podem ocorrer casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell.

A administração venosa rápida pode causar hipotensão arterial, principalmente em pacientes com pressão arterial prévia baixa ou em crianças com febre significativamente alta.

Uma rara ação tóxica da dipirona, que envolve risco de morte, justifica sua proscrição em diversos países: a ocorrência de agranulocitose. Esse efeito adverso é precedido por febre alta, calafrios, ulcerações na boca, nariz e orofaringe, disfagia e lesões ulcerativas em região genital e anal. Na ocorrência de sinais sugestivos de agranulocitose ou trombocitopenia, deve-se interromper o tratamento e realizar a contagem de células sanguíneas.

Contraindicações

A dipirona não deve ser administrada em casos de hipersensibilidade aos componentes da formulação ou a outras pirazolonas, episódio prévio de agranulocitose, doenças metabólicas como porfiria hepática aguda, deficiência congênita da glicose-6-fostato-desidrogenase, função

deficiente da medula óssea, doenças do sistema hemato-poietico, asma analgésica e intolerância analgésica com desenvolvimento anterior de broncoespasmo ou de outras reações anafilactoides.

Posologia

Para adultos e adolescentes acima de 15 anos, a dose recomendada é:

- 1 comprimido a cada 4 ou 6h, via oral, ou 1 supositório a cada 6h, via retal.
- 20 a 40 gotas em administração única ou até o máximo de 40 gotas, 4 vezes ao dia, via oral.
- 1 ampola a cada 6h, via intramuscular.
- 1 ampola diluída em 20mL a cada 4 ou 6h, via intravenosa, por injeção lenta.

Em princípio, a dose escolhida depende do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Quando é necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral é contraindicada, recomenda-se a administração por via intravenosa ou intramuscular.

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, desaconselha-se o uso de altas doses de dipirona, visto que a taxa de eliminação é reduzida neles. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose.

Salicilatos

Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico é uma droga classificada como AINE e pertence ao grupo não seletivo de inibidores de enzimas da COX.

Os salicilatos, em geral, diminuem rápida e eficazmente a temperatura corporal.

Farmacocinética

O ácido acetilsalicílico tem uma rápida absorção por via oral, apresentando concentrações plasmáticas consideráveis dentro de 30min. Após 1h, atinge sua concentração plasmática máxima. Distribui-se pela maioria dos tecidos corporais e líquidos transcelulares e apresenta uma ligação entre 80% e 90% às proteínas, inclusive à albumina, competindo pelos locais de ligação de vários outros compostos, tais como tiroxina, tri-iodotironina, penicilina e bilirrubina, entre outros.

Sua biotransformação se dá principalmente no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias do fígado. Sua excreção é predominantemente renal, podendo se observar aumento de sua concentração plasmática quando há queda da taxa de filtração glomerular.

Doses antipiréticas resultam em níveis séricos de ácido acetilsalicílico inferiores a 60µg/mL.

Mecanismo de ação

Seu mecanismo de ação se baseia na inibição irreversível da enzima COX, envolvida na síntese das prostaglandinas. O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas.

Efeitos adversos

Doses terapêuticas de salicilatos provocam alterações do equilíbrio ácido-base e do perfil eletrolítico, incluindo retenção de sal e de água, edema, piora da função renal em pacientes renais, cardíacos ou cirróticos, menor eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos, menor eficácia dos diuréticos, redução da excreção de uratos e hiperpotassemia.

Em relação ao sistema nervoso central, pode-se desenvolver o salicilismo, que pode cursar com tino, vertigem, diminuição da audição e, algumas vezes, náuseas e vômitos.

Em relação ao sistema hematológico, uma única dose de 325mg de ácido acetilsalicílico, por exemplo, praticamente dobra o tempo de sangramento médio de pessoas normais após a administração por um período de 4 a 7 dias. Esse efeito decorre da acetilação irreversível da COX plaquetária e da consequente redução da formação de tromboxano A2, até que número suficiente de plaquetas novas e sem modificações seja produzido a partir dos precursores megacariócitos.

Os efeitos gastrointestinais incluem lesões gástricas, principalmente em usuários crônicos, dor abdominal, náuseas, anorexia, anemia, hemorragia digestiva e diarreia.

Em relação aos efeitos hepáticos, os salicilatos podem provocar lesão hepática em pacientes tratados cronicamente com altas doses que resultem em concentrações plasmáticas superiores a 150µg/mL.

Os salicilatos também estão incluídos na etiologia da síndrome de Reye, que, apesar de rara, pode ser fatal se não diagnosticada precocemente. Essa síndrome caracteriza-se por encefalopatia, disfunção hepática grave, níveis muito elevados de aminotransferases e esteatose microvesicular.

Contraindicações

O ácido acetilsalicílico está contraindicado em todos os pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula e a outros AINE. Não deve ser administrado em pacientes predispostos a dipepsias ou portadores de lesão da mucosa gástrica. Seu emprego deve ser evitado nos portadores de lesão hepática grave, em hemofílicos e naqueles em uso de anticoagulantes. A administração deve ser cautelosa naqueles com função renal comprometida, particularmente nas crianças, e sempre que o paciente estiver desidratado.

Posologia

As apresentações de salicilatos incluem tiosalicilato de sódio (injeção), salicilato de colina (líquido oral) e salicilato de magnésio (comprimido).

Para adultos e adolescentes acima de 15 anos, a dose antipirética do salicilato é de 325mg a 650mg, via oral, a cada 4h. A via de administração é quase sempre oral, sendo a administração parenteral (feita com tiosalicilato de sódio) raramente necessária.

Para-aminofenóis

Paracetamol

O paracetamol pode ser utilizado quando a terapia com ácido acetilsalicílico não for aconselhável ou for contraindicada, como, por exemplo, nos casos de pacientes em uso de anticoagulantes, hemofílicos ou com outras patologias hematológicas e naqueles portadores de enfermidades do trato gastrointestinal superior ou com intolerância ou hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico.

Farmacocinética

O paracetamol é uma droga que apresenta boa biodisponibilidade, sendo que sua concentração plasmática máxima ocorre de 30 a 60min após a administração oral e sua meia-vida é de cerca de 2h. Apresenta metabolismo hepático, com risco de ocorrência de hepatotoxicidade.

Mecanismo de ação

O efeito antipirético do paracetamol está relacionado à inibição da síntese de prostaglandinas no hipotálamo.

Efeitos adversos

Em doses terapêuticas, os efeitos colaterais são discretos e incomuns, embora algumas vezes ocorram reações alérgicas cutâneas.

É possível que a administração regular de grandes doses por um longo período possa causar lesão renal.

Em adultos a reação mais temida é a hepatotoxicidade, que pode ocorrer após a ingestão de uma única dose de 10 a 15g. Doses de 20 a 25g ou mais são potencialmente fatais. Os sintomas iniciais de intoxicação aguda pelo paracetamol são náuseas e vômitos, sendo a hepatotoxicidade uma manifestação tardia que ocorre 24 a 48h mais tarde.

As reações de hipersensibilidade mais comuns são erupções cutâneas, urticária, eritema pigmentar fixo, broncoespasmo, angioedema e choque anafilático.

Outras reações de incidência rara são as discrasias sanguíneas, hepatite, hipoglicemia, icterícia, hematúria e acidúria piroglutâmica.

Contraindicações

O paracetamol é contraindicado nos casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Para adultos e adolescentes acima de 15 anos, a dose recomendada é de 1 comprimido, via oral, a cada 4 a 6h, ou 1 supositório, via retal, a cada 6 a 8h. A dose máxima diária é de 4.000mg, sendo importante ressaltar que, em etilistas crônicos, a dose máxima diária não deve exceder 2.000mg.

Ácidos propiônicos

Ibuprofeno

É um dos derivados do ácido propiônico mais usado nos Estados Unidos da América (EUA). O ibuprofeno apresenta eficácia muito próxima à do ácido acetilsalicílico quando utilizado no tratamento da artrite reumatoide e da osteoartrite, com efeitos adversos reduzidos.

Farmacocinética

O ibuprofeno apresenta rápida absorção e alta taxa de ligação proteica (99%). Cerca de 80% da dose é absorvida no trato gastrointestinal e a presença de alimentos diminui essa absorção.

O início da ação ocorre entre 15 a 30min após a administração e a concentração plasmática máxima é alcançada dentro de 1 a 2h. A duração do efeito antipirético é de 4 a 6h e sua meia-vida é de aproximadamente 2h.

A biotransformação é hepática e a excreção renal praticamente se completa em 24h após a administração da última dose.

Mecanismo de ação

O ibuprofeno é um inibidor da COX e, consequentemente, da síntese das prostaglandinas. A classe dos derivados do ácido propiônico apresenta significativa interação medicamentosa com anti-hipertensivos, diuréticos, varfarina e metotrexato. É válido lembrar que essa classe apresenta alta afeição pela albumina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos gastrointestinais ocorrem em 5 a 10% dos pacientes, o que torna o ibuprofeno vantajoso em relação aos outros AINE.

Outros efeitos colaterais menos frequentes são trombocitopenia, exantemas, cefaleia, tonturas, retenção de líquido e edema.

Contraindicações

O ibuprofeno é contraindicado nos casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula e na presença de

úlcera péptica ativa, hemorragia gastrointestinal ou em casos de reação alérgica anterior a qualquer outro AINE.

Posologia

A dose oral é de 1 comprimido, a cada 4 a 6h, ou 40 gotas, a cada 6h.

Pontos-chaves

- Apesar de muito utilizados na rotina de UTI, os antitérmicos devem ter sua administração restrita a pacientes que se encontram sintomáticos em função da elevação da temperatura.
- A febre deve ser vista como uma resposta benéfica à agressão de micro-organismos patogênicos.
- A presença de febre, na maioria das vezes, é um sinal de alerta sensível e importante, que deve desencadear uma investigação rápida acerca de possí-

vel infecção em desenvolvimento no paciente criticamente enfermo.

- O uso regular e intermitente de antitérmicos em pacientes oligossintomáticos internados em uma UTI não parece ser uma boa conduta.
- A hipertermia sempre deve ser tratada, em virtude da agressão e da morte celular que ela pode proporcionar.

LEITURA COMPLEMENTAR

- CECIL, R. L.; BENNETT, J. C. *Cecil tratado de medicina interna*. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- FAUCI, A. S.; HARRISON, T. R. *Harrison medicina interna*. 17. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008.
- GOODMAN, L. G.; GILMAN, A. G. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2007.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Fundamentos de Guyton tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- RANG, H. P. *Rang & Dale farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 226-236.

SEÇÃO

3

Farmacologia do Sistema Nervoso Simpático

Receptores Adrenérgicos: Agonistas e Antagonistas

Fernando Mayer Ferreira do Nascimento ♦

Ana Cláudia Nedeff de Paula ♦ Jaqueline Araújo Monteiro ♦

Carla Freire Celedonio Fernandes

SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E CATECOLAMINAS

Visando manter a homeostase do organismo, o sistema nervoso, especialmente o autônomo, regula a atividade de órgãos e tecidos juntamente com o sistema endócrino. Para garantir a harmonia de suas atividades, o sistema nervoso autônomo conta com ações combinadas entre dois ramos habitualmente antagonísticos: o simpático e o parassimpático.

O sistema nervoso simpático desencadeia uma série de atividades orgânicas envolvendo, entre outras, aumento da frequência respiratória, da frequência cardíaca e da pressão arterial (PA). Sua unidade funcional é formada por neurônios pré e pós-ganglionares. Os neurônios pré-ganglionares, geralmente curtos, estão localizados entre o primeiro segmento torácico e o terceiro lombar da coluna intermédio-lateral da medula e liberam acetilcolina, a qual atua como agonista de receptores nicotínicos ganglionares. Já os longos neurônios pós-ganglionares partem dos gânglios paravertebrais ou pré-vertebrais localizados próximos aos órgãos alvo e geralmente liberam norepinefrina ou epinefrina, os quais atuam em receptores α ou β -adrenérgicos, de acordo com os tecidos envolvidos (Fig. 5.1). Vale salientar que a inervação simpática da glândula suprarrenal é um pouco diferente, ela é composta por fibras pré-ganglionares, as quais liberam acetilcolina, e a própria glândula funciona como um gânglio por meio da produção e liberação de catecolaminas, fugindo da típica sinapse ganglionar nervosa.

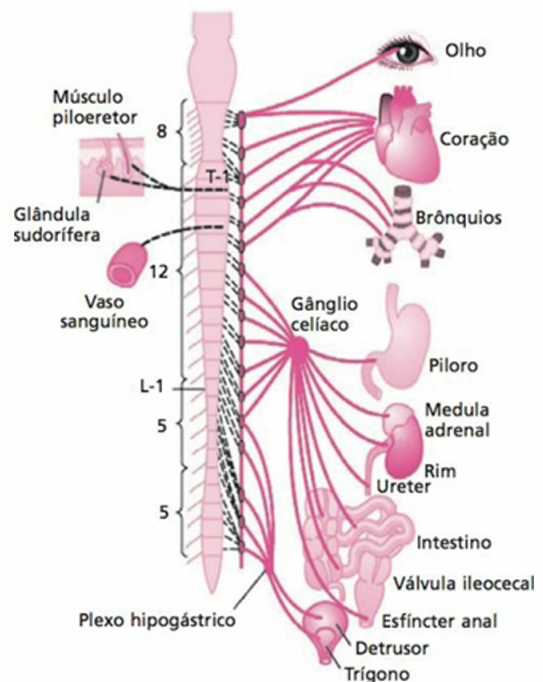


Figura 5.1 – Sistema nervoso simpático. As linhas tracejadas em preto representam as fibras pós-ganglionares nos ramos comunicantes cinzentos que vão das cadeias simpáticas até os nervos espinhais para distribuição aos tecidos¹.

As catecolaminas, importantes neurotransmissores da transmissão noradrenérgica, contêm em sua estrutura química grupamentos de catecol e uma cadeia lateral amina. Dentre os principais, temos a *norepinefrina* (ou noradrenalina), liberada pelas terminações nervosas simpáticas; a *epinefrina* (ou adrenalina), hormônio secretado pela medula suprarrenal; a *dopamina*, precursor metabólico da norepinefrina e epinefrina; e *isoprenalina*, derivado sintético da norepinefrina.

Os neurônios adrenérgicos sintetizam as catecolaminas a partir dos aminoácidos fenilalanina ou tirosina por meio de reações enzimáticas em cascata, nas quais participam a enzima tirosina hidroxilase, a qual converte a tirosina em dopa, e a dopa descarboxilase, que converte dopa em dopamina, ainda no terminal pré-sináptico. A síntese de norepinefrina, a partir da dopamina, ocorre nas vesículas pré-sinápticas sob ação da enzima dopamina β-hidroxilase e a de epinefrina na medula da suprarrenal com auxílio da enzima feniletanolamina N-metiltransferase.

Devido à presença de monoamino-oxidase nas terminações nervosas, o conteúdo de norepinefrina no citosol é geralmente baixo. A liberação das catecolaminas ocorre normalmente por exocitose mediada por íons Ca^{2+} . Após atividade em seus receptores, esses neurotransmissores são captados novamente por meio de dois mecanismos: neuronais ou extraneuronais. Cerca de 75% da norepinefrina é recapturada por proteínas transportadoras presentes no

terminal pré-sináptico. Essas proteínas podem ser bloqueadas por agentes antidepressivos tricíclicos e cocaína, o que eleva os níveis dessas moléculas na fenda sináptica. A liberação de norepinefrina é controlada por retroalimentação autoinibitória, mediada pelos receptores α_2 -adrenérgicos. Ocorre participação de cotransmissores em muitas terminações nervosas noradrenérgicas, sendo o trifosfato de adenosina e o neuropeptídeo Y com frequência liberados concomitantemente.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

A expressão dos receptores nas membranas plasmáticas dos neurônios garante a propagação dos impulsos nervosos. Entre os receptores de neurotransmissores identificados e caracterizados estão canais iônicos ou proteínas transmembrânicas associadas à proteína G. Os receptores adrenérgicos até então identificados são proteínas transmembrânicas acopladas à proteína G.

Indícios para ocorrência de diferentes receptores adrenérgicos surgiram após observações realizadas por Dale, em 1913, nas quais a epinefrina, já isolada, causava efeitos distintos em animais de laboratório, vasoconstrição ou vasodilatação. O pesquisador registrou que a ação vasoconstritora do componente era inibida quando o animal recebia previamente uma injeção de um derivado de esporão de centeio, causando queda de PA. Traba-

Tabela 5.1 – Ações dos receptores adrenérgicos

Subtipo do receptor	Mediadores da sinalização	Tecido	Efeitos
α_1	$G_q/G_{12}/G_o$	Músculo liso vascular	Contração
		Músculo liso geniturinário	Contração
		Músculo liso intestinal	Relaxamento
		Coração	↑ Inotropismo e excitabilidade
		Fígado	Glicogenólise e gliconeogênese
α_2	G_i/G_o	Células β do pâncreas	↓ Secreção de insulina
		Plaquetas	Agregação
		Nervo	↓ Liberação de norepinefrina
		Músculo liso vascular	Contração
β_1	G_s	Coração	↑ Cronotropismo e inotropismo
		Coração	↑ Velocidade de condução do nó AV
		Células justaglomerulares renais	↑ Secreção de renina
β_2	G_s	Coração	↑ Cronotropismo e inotropismo
		Músculo liso	Relaxamento
		Fígado	Glicogenólise e gliconeogênese
		Músculo esquelético	Glicogenólise e captação de K^+
β_3	G_s	Tecido adiposo	Lipólise
		Músculo esquelético	Termogênese

Adaptado de Golan et al².

lhos posteriores, realizados por Ahlquist em 1948, confirmaram a existência de diferentes receptores adrenérgicos. Ahlquist demonstrou que a ordem das potências de várias catecolaminas seguia dois padrões diferentes, dependendo da resposta que estava sendo medida. Diante disso, foi proposta a existência de dois tipos de receptores, α e β , definidos de acordo com a afinidade dos agonistas. Receptores α -adrenérgicos possuem maior afinidade pela norepinefrina, seguido de epinefrina e isoprenalina, enquanto receptores β -adrenérgicos, pela isoprenalina, seguido de epinefrina e norepinefrina.

Somente a partir de 1955 foram desenvolvidos antagonistas β -adrenérgicos seletivos; seus efeitos confirmaram a classificação de Ahlquist e também indicaram a existência de subtipos adicionais dos receptores α e β -adrenérgicos.

Atualmente, os receptores adrenérgicos estão classificados em dois principais tipos: receptores α , onde duas isoformas foram identificadas e caracterizadas (α_1 e α_2) e receptores β , subdivididos em β_1 , β_2 e β_3 , de acordo com sua atividade e localização. O perfil de expressão tecidual dos receptores α e β é variável nos diferentes tecidos, o que torna a resposta a sua ativação também diversa (Tabela 5.1).

Receptores α -adrenérgicos

Os receptores α -adrenérgicos são expressos como α_1 e α_2 . Receptores α_1 são encontrados na musculatura lisa vascular, nos tratos geniturinário e intestinal, além de coração e fígado (Tabela 5.1). Este receptor intermedeia atividades relacionadas ao controle da PA. Já os receptores α_2 são visualizados nas células β do pâncreas e nas plaquetas, onde inibem a liberação de insulina e inibem a agregação plaquetária. A maioria dos receptores α_1 efetua sua sinalização mediada por G_q , onde ativa a fosfolipase C, produzindo assim inositol 1,4,5 trifosfato e diacilglicerol como segundos mensageiros, mobiliza reservas intracelulares de Ca^{2+} e ativa proteinocinase C. Os receptores α_2 inibem a adenilato ciclase e, portanto, diminuem a formação de AMP cíclico, controlando a liberação de norepinefrina nos neurônios por *feedback* negativo. Antagonistas α_1 são utilizados para terapia de hipertensão, além do tratamento da hipertrofia prostática, enquanto agonistas α_2 diminuem os níveis de norepinefrina nas terminações nervosas simpáticas, o que também inclui a categoria nos anti-hipertensivos.

Receptores β -adrenérgicos

São encontrados nos tecidos em três isoformas: β_1 , β_2 e β_3 . Todas as três subclasses ativam a proteína ativadora G_s . Encontram-se localizados no coração e nos rins. Nas

células justaglomerulares, quando ativados, esses receptores medeiam liberação de renina. A ativação dos receptores β_1 provoca aumento na força de contração (inotropismo) e frequência cardíaca (cronotropismo). Antagonistas de receptores β -adrenérgicos vêm sendo úteis no tratamento de angina e hipertensão arterial. Ademais, são utilizados na prevenção de um segundo infarto do miocárdio e no tratamento de insuficiência cardíaca leve a moderada. Os receptores β_2 -adrenérgicos atuam no músculo liso, no fígado e no músculo esquelético. Devido à broncodilatação mediada pelo receptor β , os agonistas β_2 podem ser úteis na terapia da asma. Receptores β_3 -adrenérgicos estão localizados basicamente em tecido adiposo e sua atividade está relacionada à lipólise, porém ainda sem muita relevância farmacológica.

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Os fármacos agonistas de receptores adrenérgicos são também conhecidos como simpatomiméticos, por produzirem efeitos similares aos dos transmissores adrenérgicos norepinefrina e epinefrina; atuam sobre os terminais pós-ganglionares do sistema nervoso simpático, produzindo efeitos colaterais como taquicardia, vasoconstrição ou broncodilatação. Já as drogas antagonistas do sistema nervoso simpático são conhecidas como simpaticolíticos, por minimizarem ou bloquearem os efeitos da estimulação simpática; entre eles encontram-se os adrenolíticos, os ganglioplégicos e os antiadrenérgicos.

A capacidade dos agonistas de iniciarem uma sinalização será proporcional à quantidade de receptores ativados. A modificação na expressão dos receptores presentes na superfície celular alterará consideravelmente a eficácia do fármaco, salientando a importância do número de receptores na regulação da resposta tecidual.

Agonistas adrenérgicos

De modo geral, os agonistas adrenérgicos mimetizam os efeitos da atividade nervosa autônoma simpática sobre os diferentes órgãos e tecidos. Visando garantir o efeito farmacológico e buscando minimizar possíveis efeitos colaterais, é importante conhecer o perfil de distribuição dos alvos moleculares durante a seleção dos medicamentos para determinada aplicação clínica. Assim, relacionaremos a seguir alguns sistemas, a expressão de receptores adrenérgicos e a atividade dos agonistas sobre os sistemas.

Sistema oftálmico

Presença de receptores α_1 no músculo radial, onde, na também presença de agonistas, ocasiona a contração muscular, e de receptores do tipo β no músculo ciliar, proporcionando relaxamento.

Sistema cardíaco

Predominância de receptores β -adrenérgicos, β_1 e β_2 . A atividade dos agonistas proporciona aceleração da frequência cardíaca e aumento da contratilidade.

Sistema vascular

Expressão de receptores α e β -adrenérgicos. Receptores α na pele e nos vasos esplâncnicos, responsáveis pela contração vascular. Na musculatura esquelética, são encontrados receptores β_2 , o que desencadeia relaxamento quando ativados por agonistas.

Trato respiratório

Predominância de receptores β_2 , responsáveis por desencadear relaxamento do músculo liso bronquiolar.

Trato gastrointestinal

Identificação de receptores α e β -adrenérgicos. Nas paredes dos músculos lisos encontram-se receptores α_2 e β_2 , os quais desencadeiam relaxamento muscular. Já nos esfíncteres, a presença de receptores α_1 desencadeia sua contração.

Trato geniturinário

No músculo liso de bexiga e útero são encontrados receptores β_2 , os quais proporcionam relaxamento muscular. Nos esfíncteres, há predomínio de receptores α_1 , onde desencadeiam a contração.

Funções metabólicas

No fígado, foram identificados receptores β_2 e α com função de gliconeogênese e glicogenólise. Nos rins, receptores β_1 , responsáveis pela liberação de reninas.

Agonistas adrenérgicos não seletivos

Epinefrina

A epinefrina é um importante vasoconstritor, o qual garante a sustentação da PA. Dentre os efeitos da epinefrina estão

aumento da frequência cardíaca, da contratilidade cardíaca, da PA, da demanda de oxigenação para o miocárdio, bem como efeito broncodilatador. Útil em asma, choque anafilático e parada cardiorrespiratória. Os efeitos colaterais estão associados a exacerbação dos batimentos cardíacos (taquicardia), hipertensão grave, cefaleia, tremor e ansiedade.

- Apresentação comercial:
 - Drenalin (Aniston).
 - Hydren (Hypofarma).
 - Adrenalina (LAFEPE, Cristália).
 - Ampola (1mL): 1mg (1/1000).
- Doses:
 - Na parada cardíaca:
 - Por via intravenosa (IV): 1mg (1 ampola) por dose, a cada 3min.
 - Por tubo endotraqueal: 2mg (2 ampolas) por dose, diluídas em 10mL de soro fisiológico.

Norepinefrina

Desencadeia efeitos similares aos da epinefrina em receptores β_1 cardíacos e receptores α . Porém, possui melhor função pressora e menor intensidade de efeitos colaterais. Útil em choque refratário com hipotensão.

- Apresentação comercial:
 - Levophed (Abbott).
 - Ampola (4mL): 4mg.
 - Norepine (Opem Pharmaceuticals).
 - Ampola: 8mg.
- Doses:
 - *Infusão contínua*: iniciar com 0,5 a 4 μ g/min e alterar conforme a resposta.
 - *Dose habitual*: 8 a 12 μ g/min.

Agonistas α -adrenérgicos

Agonistas α_1 -adrenérgicos

Entre os agonistas α_1 estão metoxamina e fenilefrina. Esses fármacos proporcionam aumento da resistência vascular periférica, visando à manutenção ou à elevação da PA. Entre as reações adversas, podem desencadear bradicardia sinusal pela ativação de respostas vagais reflexas. Com uso limitado, é indicado no tratamento de choque.

Outros agonistas α_1 -adrenérgicos são usados para o alívio sintomático de congestão nasal e hiperemia oftálmica por administração tópica, como a fenilefrina, a oximetazolina e a tetraidrazolina. Episódios de hipersensibilidade de rebote são frequentes quando esses fármacos são utilizados indiscriminadamente.

Fenilefrina

Agonista simpaticomimético α e β , é indicada para hipotensão associada a raqui-anestesia ou após simpatectomia. Entre as reações adversas estão cefaleia, bradicardia reflexa e arritmias.

- Apresentação comercial:
 - *Fenilefrin (Cristália)*, ampola (1mL): 10mg.
- Doses:
 - Vias intramuscular (IM), subcutânea (SC): 2 a 5mg/dose.
 - IV: só em emergência: 0,2mg.
 - Infusão contínua: diluir 10mg em 500mL de soro fisiológico (SF) ou soro glicosado isotônico (SGI).

Agonistas α_2 -adrenérgicos

Inclui a clonidina, prescrita para o tratamento da hipertensão e agente simpaticolítico no tratamento de sintomas associados à abstinência de drogas. Entre os efeitos colaterais estão bradicardia, causada pela diminuição da atividade simpática, e aumento da atividade vagal, como boca seca e sedação. Outros agonistas α_2 de pouco uso são guanabenz e guanfacina, com efeitos semelhantes aos da clonidina.

A α -metildopa é um precursor do agonista α_2 , α -metilnorepinefrina. Enzimas endógenas catalisam a metabolização da metildopa, a α -metilnorepinefrina, resultando numa queda da atividade simpática e, consequentemente, na redução da PA em pacientes hipertensos.

Atualmente, é usada na hipertensão gestacional.

Clonidina

Um hipotensor agonista α_2 .

- Apresentação comercial:
 - *Atensina (Boehringer Ingelheim)*.
 - Comprimido: 0,10mg.
 - Comprimido: 0,15mg.
 - Comprimido: 0,2mg.
 - *Neo clodil (Neo-química)*.
 - Comprimido: 0,15mg.
 - *Clonidin (Cristália)*.
 - Ampola (1mL): 0,15mg/mL.
- Doses:
 - Hipertensão:
 - Habitual: 0,2 a 0,8mg/dia.
 - Máximo: 2,4mg/dia.

Metildopa

Agonista α_2 de ação central com efeitos hemodinâmicos.

- Apresentação comercial:
 - *Aldomet (MSD)*.

- Aldotensin (Teuto).
- Angimet (Bergamo).
- Cardiodopa (Royton).
- Etildopanan (Neo-química).
- Ductomet (Ducto).
- Medpress (Medquímica).
- Metilbio (Biofarma).
- Metilcord (Luper).
- Multigel (Braskap).
- Multiprod (Prodotti).
- Tensioval (Sanval).
- Tildomet (Greenpharma).
 - Comprimido: 250mg.
 - Comprimido: 500mg.
- Dimipress (Cifarma).
- Dopametil (Bunker).
- Metildopa (FUNED).
 - Comprimido: 500mg.

Agonistas β -adrenérgicos Isoproterenol

Agonista β_1 e β_2 -adrenérgico não seletivo. Desencadeia vasodilatação esquelética, podendo ser utilizado para aliviar a broncoconstrição. Por ser um agonista β não seletivo, seu uso acarreta em inúmeros efeitos colaterais cardíacos indesejáveis e já é suplantado em alguns casos por agonistas β_2 .

- Apresentação comercial:
 - *Isuprel, ampola (5mL)*: 0,2mg/mL.
- Doses:
 - Infusão contínua: 2 a 20 μ g/min (não por kg).
 - Bloqueio atrioventricular (BAV) com bradicardia (até implantar o marca-passo): titular para que a frequência atinja 60bpm.
 - *Torsades de pointes*: 1 a 4 μ g/min, para acelerar a frequência cardíaca.
 - Crianças: 0,05 a 2 μ g/kg/min.
 - Doses habituais: 0,1 a 1 μ g/kg/min.
 - Diluição mínima de 20 μ g/mL em SF ou SGI; geralmente, dilui-se 2mg em 250mL; não fazer bolo IV.

Dobutamina

Catecolamina sintética com forte efeito inotrópico β_1 e discreto efeito β_2 taquicárdico e vasoconstritor periférico. A dobutamina é utilizada clinicamente no tratamento agudo de insuficiência cardíaca e choque.

- Apresentação comercial:
 - Dobutrex (ABL).
 - Ampola (20mL): 12,5mg/mL.
 - Bolsa plástica: 250 a 500mg.
 - Dobuton (Aniston).
 - Dobtan (União Química), ampola (20mL): 12,5mg/mL.
 - Dobutil (Meizler), ampola (1, 5 e 10mL): 12,5mg/mL.
 - Hibutan (Halex Istar), bolsa plástica de 250mL = 250mg: (1mg/mL).
 - Cloridrato de dobutamina (Abbott, Eurofarma), medicamento genérico, ampola (20mL): 12,5mg/mL.
- Doses:
 - Choque sem hipotensão ou insuficiência cardíaca grave:
 - Crianças e adultos: iniciar com 5 a 10µg/kg/min e titular conforme resposta até 20µg/kg/min.
 - Recém-nascidos: 2 a 15µg/kg/min.
 - Dose máxima: 40mg/kg/min.
 - Observações:
 - Corrigir hipovolemia antes ou durante administração.
 - Efeito vasodilatador pulmonar.
 - Nenhum efeito vasodilatador renal.

A administração de agonistas β não seletivos pode provocar efeitos colaterais desconfortáveis.

A Tabela 5.2 apresenta uma relação entre os fármacos agonistas adrenérgicos abordados neste capítulo e sua seletividade aos receptores, enquanto a Tabela 5.3 demonstra

Tabela 5.2 – Relação entre os fármacos agonistas adrenérgicos e sua seletividade aos receptores

Fármaco	Seletividade
Epinefrina	$\alpha = \beta$
Norepinefrina	$\alpha = \beta$
Fenilefrina	A
Clonidina	α_2
Metildopa	A
Isoproterenol	$\beta > \alpha$
Dobutamina	β_1

suas indicações e doses habituais. Na Tabela 5.4, estão listadas as características dos fármacos agonistas adrenérgicos.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

As drogas simpatolíticas podem ser ou não seletivas e exercem importante efeito clínico como, por exemplo, no controle de distúrbios neurológicos, endócrinos, arritmias, outras cardiopatias e, principalmente, hipertensão. Atuam bloqueando os receptores adrenérgicos (α e β) no sistema nervoso central (SNC) e, de forma mais intensa, periféricamente. O tempo de ligação e a meia-vida do fármaco estão diretamente relacionados ao seu tempo de ação. Ou seja, quanto maior o tempo de dissociação ou de sua meia-vida mais longo será seu tempo de ação.

Tabela 5.3 – Relação entre fármacos, sua indicações e doses habituais

Receptor	Fármaco	Indicação	Dose
$\alpha = \beta$	Epinefrina	Parada cardiorrespiratória, choque	IV: 1mg (1 ampola)/dose, a cada 3min Por tubo endotraqueal: 2mg (2 ampolas)/dose, diluídos em 10mL de soro fisiológico
	Norepinefrina	Choque refratário com hipotensão	Infusão contínua: iniciar com 0,5 – 4µg/min e alterar conforme a resposta Dose habitual: 8 – 12µg/min
A	Fenilefrina	Hipotensão e simpatectomia	IM, SC: 2 – 5mg/dose IV: 0,2mg
	Clonidina	Hipertensão e agente simpaticolítico	Dose habitual: 0,2 – 0,8mg/dia
	α -metildopa	Hipertensão	Praticamente obsoleta Dose habitual: 500 – 2.000mg/dia Dose máxima IV: 1.000mg/dose
	Isoproterenol	Antiarrítmico	0,1 – 1,0µg/kg/min
	Dobutamina	Insuficiência cardíaca e choque	Iniciar com 5 – 10µg/kg/min e titular com 20µg/kg/min

Tabela 5.4 – Características dos fármacos agonistas α e β adrenérgicos

Fármaco	Efeitos adversos	Contraindicações	Meia-vida	Apresentação farmacêutica
Epinefrina $\alpha = \beta$	Palpitação, náusea, vômito e tremor	Cardiopatias, incluindo arritmias ou doença cardiovascular; hipertensão; <i>diabetes mellitus</i> ; hipertireoidismo e desordem psiconeurótica	2min	Solução injetável de 1:1.000 (1mg/mL) Adrenalina (Vital Brasil); Solução de adrenalina 1:1.000 (Gaspar Viana)
Norepinefrina $\alpha = \beta$	Bradicardia, lesões isquêmicas, ansiedade, cefaleia transitória e dispneia	Tratamento com IMAO ou antidepressivos dos tipos triptilina ou imipramina, pois pode causar grave e prolongada hipertensão	3min	Solução estéril e injetável Embalagem com 50 ampolas com 4mL ou cartucho com 10 ampolas com 4mL Cada ampola de 4mL contém: hemitartarato de norepinefrina (8,0mg) (equivalente a 4mg de norepinefrina base). Veículo: cloreto de sódio, bissulfito de sódio e água para injeção (4mL)
Fenilefrina A	Cefaleia, bradicardia reflexa, excitabilidade, insônia e, raramente, arritmias	Não deve ser usada em pacientes com hipertensão grave e taquicardia ventricular ou naqueles hipersensíveis à fenilefrina ou aos componentes	2 – 3,5h	Solução injetável de 10mg/mL Caixa com 50 ampolas com 1mL
Clonidina α_2	Xerostomia, náuseas, vertigem, constipação e hipotensão	Em casos de hipersensibilidade à clonidina e na doença do nódulo sinusal	12 – 33h	
Metildopa A	Bradicardia, hipersensibilidade prolongada do seio carotídeo e edema	Com hepatopatias ativas, hipersensibilidade Em tratamento com IMAO	105min	Comprimido de 250/500mg
Isoproterenol $\beta > \alpha$	Taquicardia, nervosismo, insônia, agitação e dores de cabeça	Deve ser evitado por pacientes cardiopatas isquêmicos	2h	Ampola de 5mL: 0,2mg/mL Isuprel
Dobutamina β_1	Taquicardia, hipertensão e atividade ectópica ventricular	Miocardopatias obstrutivas e em pacientes com conhecida hipersensibilidade à dobutamina	2min	Solução injetável de 50mg/mL Embalagem contendo 5 ampolas de 5mL

Tabela 5.5 – Seletividade relativa dos antagonistas pelos receptores adrenérgicos

Fármaco	Afinidade pelos receptores
Prazosina, terazosina, doxazosina	$\alpha_1 > > > \alpha_2$
Fenoxibenzamina	$\alpha_1 > \alpha_2$
Fentolamina, tolazolina	$\alpha_1 = \alpha_2$
Rauwolscina, ioimbina	$\alpha_2 > > \alpha_1$
Labetalol, carvedilol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$
Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol	$\beta_1 > > \beta_2$
Propranolol, cartelol, pebutolol, pindolol, timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butaxamina	$\beta_2 > > \beta_1$

Adaptado de Katzung³.

Há uma grande especificidade das drogas de acordo com sua afinidade aos receptores α_1 , α_2 e/ou β ; nessas ligações droga-receptor pode ocorrer uma dissociação entre as partes (reversível) ou não (irreversível). Como a prazosina possui maior afinidade de bloqueio em receptores α_1 e separa-se em sua interação com o receptor, é uma droga α_1 -seletiva e reversível. Já a ioimbina tem maior afinidade por receptores α_2 e a fentolamina por ambos receptores sendo, respectivamente, α_2 -seletiva e não seletiva, ambas reversíveis (Tabela 5.5). Um exemplo de droga irreversível é a fenoxibenzamina.

Antagonistas α -adrenérgicos não seletivos

Como citado anteriormente, a fentolamina é uma droga antagonista que atua com a mesma intensidade tanto em α_1 quanto nos receptores α_2 ; da mesma forma são tolazolina e fenoxibenzamina.

Uma imidazolina, a *fentolamina* é um potente α -bloqueador de curta ação que promove redução da PA e resistência vascular pulmonares pelo bloqueio α_1 e α_2 -adrenérgico ao reduzir a resistência periférica. É utilizada, em curto prazo, em pacientes com tumores da medula suprarrenal e dos neurônios simpáticos – feocromocitoma – como,

também, no controle hipertensivo após interrupção radical da clonidina, ou para evitar necrose dérmica após extravasamento de agonistas α -adrenérgicos. Não se sabe o resultado em longo prazo, contudo, a fentolamina também é utilizada no tratamento da disfunção erétil masculina. A Tabela 5.6 apresenta seus efeitos adversos, meia-vida, apresentações farmacêuticas e doses.

A *tolazolina*, apesar de menos potente, é semelhante à fentolamina e, por isso, é limitada clinicamente, sendo raramente utilizada. Também atua no músculo liso gastrointestinal e intensifica a produção de ácido gástrico e secreções pelas glândulas sudoríparas, lacrimais e salivares. Pode ser utilizada no recém-nascido com síndrome respiratória aguda para controle da hipertensão pulmonar.

A haloalquilamina *fenoxibenzamina* bloqueia irreversivelmente, em razão da sua ligação covalente, os receptores α . Assim, atua promovendo antagonismo aos efeitos produzidos pelo receptor α , amenizando progressivamente a vasoconstrição periférica produzida pelos agonistas simpáticos e/ou catecolaminas, e aumenta o débito cardíaco devido à estimulação simpática reflexa. É utilizada, principalmente, no tratamento preparatório para a cirurgia do feocromocitoma, já que na grande maioria das vezes, o tratamento desse é cirúrgico. Algumas características são encontradas na Tabela 5.6.

Tabela 5.6 – Características de fármacos antagonistas α não seletivos

Fármaco	Efeitos adversos	Contraindicações	Meia-vida	Apresentações farmacêuticas	Doses
Fentolamina	Hipotensão, tontura, taquicardia intensa, arritmias e isquemia do miocárdio, cefaleia e congestão nasal	Hipotensão	5 – 7h, VO	Ampolas de 10mL	IV: 2 – 5mg, repetir se necessário Infusão IV: 0,1 – 2mg/min Diluir em solução salina a 0,9% ou de glicose a 5% Monitorar pulso e PA
Fenoxibenzamina	Hipotensão postural, taquicardia, congestão nasal e ejaculação inibida. Com menor intensidade fadiga, sedação e náusea	–	Aproximadamente 12h	–	VO: início 10 – 20mg/dia, aumentando progressivamente até 100mg/dia

Antagonistas α_1 seletivos

A *prazosina* é da família piperazínil quinazolina, potente antagonista α_1 , na qual a afinidade chega a ser mais de 1.000 vezes maior quando comparada com a do receptor α_2 . Isto lhe permite atuar relaxando os vasos sanguíneos (venoso e arterial) sem promover, geralmente, aumento de débito e frequência cardíacos; como consequência, esse efeito seletivo a tornou mais utilizada clinicamente do que os antagonistas α não seletivos.

A *terazosina* também é um antagonista α_1 -seletivo reversível que, mesmo sendo análogo da prazosina, é menos potente que esta, sendo a principal diferença entre os dois fármacos o seu perfil farmacocinético. Grande parte da terazosina é metabolizada pelo fígado, restando apenas uma parte para ser excretada na urina. Além de ser eficaz na hipertensão, sua utilização está aprovada em homens sintomáticos com hiperplasia prostática benigna (HPB).

Outro análogo da prazosina é a *doxazosina*, que também se difere nas propriedades farmacocinéticas. É indicada no controle da hipertensão e, como a terazosina, no tratamento prolongado da HPB. Sendo intensamente metabolizada, a droga original é excretada minimamente por urina ou fezes.

Antagonistas β -adrenérgicos

Os fármacos antagonistas β -adrenérgicos ou betabloqueadores têm afinidade por receptores β e costumam atuar sobre estes de maneira competitiva para com as catecolaminas, minimizando ou inibindo suas ações simpáticas, e podendo, ainda, atuar como agonistas parciais β ou anestésicos locais (Tabela 5.7). Semelhantemente aos antagonistas α , existem os antagonistas com maior especificidade para β_1 ou β_2 (ver Tabela 5.5), com grande relevância clínica. Existem outras propriedades que diferenciam e ajudam na escolha do antagonista β -adrenérgico no tratamento desejado, como sua lipossolubilidade, biodisponibilidade e ação anestésica local, dentre outras mostradas na Tabela 5.7.

Pelo seu potencial no tratamento de controle hipertensivo, arritmias, isquemia e insuficiência cardíaca, os fármacos antagonistas β -adrenérgicos têm ganhado grande importância clínica; a Tabela 5.8 apresenta algumas ações, aplicações e efeitos indesejáveis dessa classe de fármacos. Uma peculiaridade é que os betabloqueadores, quando estão atuando sobre um coração sem patologia, exercem pouco efeito, porém se há estresse ou durante algum exercício, eles desenvolvem efeitos consideráveis.

Tabela 5.7 – Propriedades de diversos fármacos bloqueadores dos receptores β

Fármaco	Seletividade	Atividade agonista parcial	Ação anestésica local	Lipossolubilidade	Meia-vida de eliminação	Biodisponibilidade aproximada
Acebutolol	β_1	Sim	Sim	Baixa	3 – 4h	50
Atenolol	β_1	Não	Não	Baixa	6 – 9h	40
Betaxolol	β_1	Não	Leve	Baixa	14 – 22h	90
Bisoprolol	β_1	Não	Não	Baixa	9 – 12h	80
Carteolol	Nenhuma	Sim	Não	Baixa	6h	85
Carvedilol*	Nenhuma	Não	Não	–	6 – 8h	25 – 35
Celiprolol	β_1	Sim**	Não	–	4 – 5h	70
Esmolol	β_1	Não	Não	Baixa	10min	0
Labetalol*	Nenhuma	Sim*	Sim	Moderada	5h	30
Metoprolol	β_1	Não	Sim	Moderada	3 – 4h	50
Nadolol	Nenhuma	Não	Não	Baixa	14 – 24h	33
Pebutolol	Nenhuma	Sim	Não	Alta	5h	>90
Pindolol	Nenhuma	Sim	Sim	Moderada	3 – 4h	90
Propranolol	Nenhuma	Não	Sim	Alta	3,5 – 6h	30***
Sotalol	Nenhuma	Não	Não	Baixa	12h	90
Timolol	Nenhuma	Não	Não	Moderada	4 – 5h	50

Adaptado de Katzung³.

* O carvedilol e o labetalol também causam bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos.

** Efeitos agonistas parciais nos receptores β_2 .

*** A biodisponibilidade é dependente da dose.

Tabela 5.8 – Classe de fármacos betabloqueadores com suas aplicações, ações e efeitos indesejados

Classe	Fármaco	Ações farmacológicas	Aplicações terapêuticas	Efeitos indesejáveis	Comentários
Não seletivos (primeira geração)	Nadolol Pembutolol Pindolol Propranolol Timolol	Diminuição de frequência, contratilidade e débito cardíacos Retardo da condução nos átrios e nó AV Aumento do período refratário, nó AV Broncoconstrição Hipoglicemia prolongada Diminuição dos AGL plasmáticos Redução do colesterol HDL Aumento do colesterol LDL e triglicérides Hipopotassemia	Angina de peito Hipertensão Arritmias cardíacas ICC Feocromocitoma Glaucoma Miocardiopatia obstrutiva hipertrófica Hipertireoidismo Profilaxia da enxaqueca Sintomas de pânico agudo Abstinência de uso abusivo de substância Sangramento de varizes na hipertensão porta	Bradicardia Inotropismo negativo Diminuição do débito cardíaco Bradiarritmias Redução da condução AV Broncoconstrição Fadiga Distúrbios do sono Prolongamento da hipoglicemia Disfunção sexual em homens Interações medicamentosas	Os efeitos farmacológicos dependem, em grande parte, do grau do tônus simpaticoadrenal Broncoconstrição (problemática em pacientes asmáticos e na DPOC) Hipoglicemia (problemática em pacientes com hipoglicemia e diabéticos)
β ₁ -seletivos (segunda geração)	Acebutolol Atenolol Esmolol Metoprolol	–	–	–	–
Vasodilatadores não seletivos (terceira geração)	Carteolol Carvedilol Bucindolol Labetalol	Efeitos estabilizadores da membrana Atividades simpatomiméticas intrínsecas Vasodilatação	–	–	A vasodilatação é observada nos fármacos de terceira geração; múltiplos mecanismos (antagonismo α ₁ , agonismo β ₂ , liberação de NO, bloqueio dos canais de Ca ²⁺ , abertura dos canais de K ⁺ , outros)
Vasodilatadores β ₁ -seletivos (terceira geração)	Betaxolol Celiprolol Nebivolol	–	–	–	

Adaptado de Goodman e Gilman⁴.

A droga de base comparativa até hoje é o *propranolol*, um potente betabloqueador de primeira geração que possui baixa biodisponibilidade e tem intensa metabolização hepática. Observa-se menor disponibilidade quando se administra a mesma dose por via oral do que por via IV, em razão da baixa biodisponibilidade.

Indicação clínica

Os fármacos antagonistas β-adrenérgicos, como citado anteriormente, têm como sua principal utilização sobre o

sistema cardiovascular o controle da PA e da resistência vascular periférica, além de participar do antagonismo da remodelação miocárdica. Não está claro como esses agentes atuam, mas sabe-se que na sua utilização de forma crônica existe o controle da PA em pacientes hipertensos, diminuindo a resistência periférica, diferentemente de seus efeitos agudos, que aumentam a resistência vascular periférica. Isto pode ocorrer por atuarem de modo direto sobre vasos, coração, sistema renina-angiotensina e, provavelmente, sobre o SNC. Atuando no coração, promovem um bloqueio dos receptores β no nó atrioventricular, o que reduz a condução

Tabela 5.9 – Betabloqueadores recomendados, suas doses e vias de administração

Betabloqueador	Dose diária usual
Atenolol	VO: 50 – 200mg
Metoprolol	IV: 5 – 15mg VO: 50 – 200mg (dose iniciada 15min após a dose IV)
Propranolol	VO: 40 – 160mg
Carvedilol	VO: 3,125 – 100mg/dia
Esmolol	Ataque: 0,5mg/kg em 1min Manutenção: 50 – 300µg/kg/min

Adaptado de Azevedo⁵.

deste e, como consequência, aumenta o intervalo PR. A Tabela 5.9 apresenta os betabloqueadores recomendados aos pacientes com risco intermediário e alto com angina instável e infarto agudo do miocárdio com supra em ST.

Entre outras patologias (Quadro 5.1), os betabloqueadores não são indicados a pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pois não há disponível no mercado um antagonista β_1 -adrenérgico seletivo que não interaja, totalmente, com os receptores β_2 -adrenérgicos e o bloqueio destes na musculatura brônquica aumenta a resistência das vias aéreas, principalmente, em pacientes com essas doenças.

Os betabloqueadores também são utilizados para reduzir a pressão intraocular, no tratamento de glaucoma, exceto em pacientes que possuam alguma contraindicação (Quadro 5.1). São popularmente aceitos devido à conveniência da administração (1 a 2 × ao dia) e não por possuírem efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

1. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 748, 749, 752, 754.
2. GOLAN, D. E. et al. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 117, 118, 120-122, 125.
3. KATZUNG, B. G. *Farmacologia: básica e clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 63-65, 67, 71-73, 102, 107-109, 111, 119-129.

Quadro 5.1 – Contraindicações ao uso de betabloqueadores

- Frequência cardíaca abaixo de 60bpm
- Hipotensão arterial
- Disfunção ventricular grave
- Hipoperfusão periférica
- Intervalo PR acima de 0,24s
- Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau
- DPOC grave
- História de asma
- Doença vascular periférica grave (relativa)

Adaptado de Azevedo⁵.

4. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007. p. 237-253.
5. AZEVEDO, L. C. P. *Medicina intensiva baseada em evidências*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 83, 101-102.

LEITURA COMPLEMENTAR

ESPASA. *Diccionario Espasa de Medicina*: Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Madrid: Espasa Calpe, 1999. 1110p.
HERNÁNDEZ, G. Efecto agudo de dobutamina y amrinona sobre la hemodinamia y perfusión esplácnica de pacientes en shock séptico. *Rev. Med. Chile*, v. 127, n. 6, p. 660-666, 1999.
HERNÁNDEZ, G. Efecto de las catecolaminas sobre la perfusión esplácnica en la sepsis. *Rev. Med. Chile*, v. 127, n. 6, p. 719-727, 1999.
MARINO, P. L. *The ICU book*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 970-971.
OTSUKA, A. et al. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedeberts Arch. Pharmacol.*, v. 377, p. 473-481, 2008.
PAW, H.; PARK, G. *Manual de drogas em medicina intensiva: um guia de A a Z*. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p. 82, 88, 117.
PEDROSO, E. R. P.; OLIVEIRA, R. G. *Blackbook – clínica médica*. 1. ed. Belo Horizonte: Blackbook, 2007. p. 178.
RANG, H. P.; DALE, M. M. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 168-180.
REY, L. *Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 700.
SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 253-256.

Farmacologia do Sistema Nervoso Parassimpático

Farmacologia do Sistema Nervoso Parassimpático

Carlos Henrique Ferreira Cruz ♦ Henrique Dória de Vasconcellos

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) é a parte do sistema nervoso periférico que controla as funções viscerais, como a pressão arterial, a motilidade gastrointestinal, as secreções gastrointestinais e respiratórias, o esvaziamento da bexiga. Tem como característica marcante a rapidez e a intensidade das respostas (pode, por exemplo, levar a pressão arterial a níveis extremamente baixos em 10 a 15s). Sua ação depende de reflexos viscerais – sinais sensoriais subconscientes, oriundos das vísceras, que são conduzidos aos gânglios autonômicos, ao tronco cerebral e ao hipotálamo –, que apresentam como reação uma resposta reflexa ao órgão efector, modulando sua atividade – o que corresponde às ações do SNA.

As vias por onde exercem suas funções se organizam em dois neurônios (ao contrário dos eferentes somáticos, que possuem apenas um neurônio motor). O primeiro possui núcleo no sistema nervoso central (SNC), de onde recebe impulsos, e os envia ao segundo neurônio, cujo corpo, mais o axônio do neurônio anterior, formam uma região ganglionar periférica, levando o estímulo ao órgão efector por uma sinapse. Dessa forma, chama-se o primeiro neurônio de pré-ganglionar e o segundo, de pós-ganglionar.

Os neurotransmissores desse sistema se resumem a dois: norepinefrina e acetilcolina (ACh). As fibras que possuem neurônios produtores de norepinefrina são chamadas de adrenérgicas e as produtoras de ACh são chamadas de colinérgicas, tendo seus efeitos dependentes dos receptores a

que se ligam. As ações destes costumam ser antagônicas; contudo, em determinadas funções, como durante o ato sexual, eles agem de forma complementar (ereção e ejaculação). As ações de muitos fármacos que atuam no músculo liso, no músculo cardíaco e nas células glandulares são compreendidas pela simulação ou modificação das ações dos neurotransmissores nos gânglios e nas células efectoras – em especial, neste capítulo, as ações da ACh.

Com base em dados como a origem das fibras, a localização dos gânglios, o neurotransmissor e a ação, pode-se dividir o SNA em simpático e parassimpático. O sistema nervoso entérico também é considerado autônomo; entretanto, por suas características complexas em relação aos outros dois, é estudado à parte.

Este capítulo discutirá as funções do sistema nervoso parassimpático e como os fármacos modificam as ações moduladas por esse sistema.

ORGANIZAÇÃO ANATÔMICA

O sistema nervoso parassimpático origina-se de dois setores: das fibras nervosas craniais do III, VII, IX e X nervos cranianos e das fibras nervosas do segundo, terceiro e quarto segmentos da medula sacral. O impulso nervoso vem dos núcleos centrais (craniossacrais) e é enviado pelo seu axônio (neurônio pré-ganglionar) a um gânglio situado nos próprios órgãos efectores ou muito próximo a eles (no caso dos gânglios faciais). A Figura 6.1 mostra um esquema da inervação do SNA.

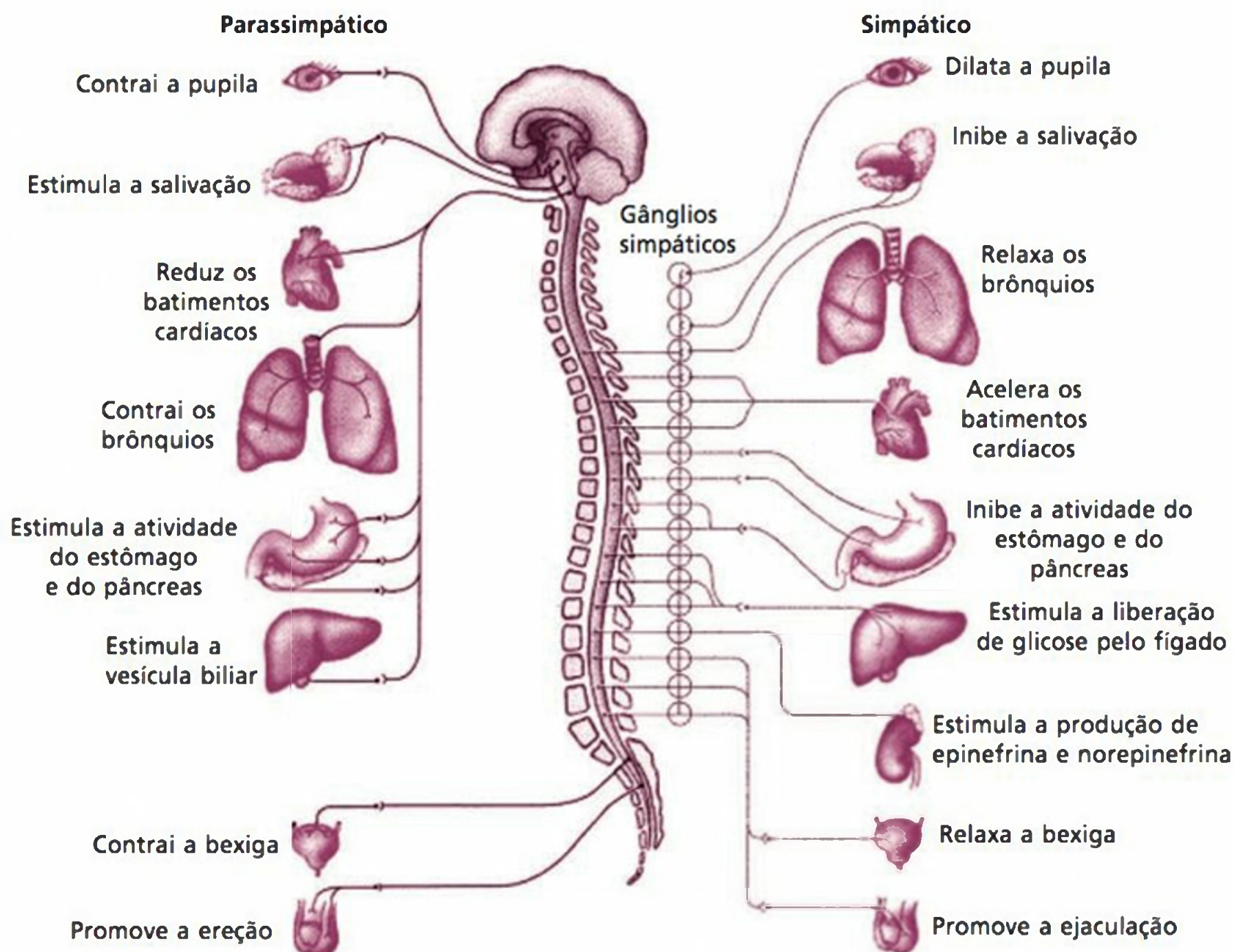


Figura 6.1 – Organização anatômica do sistema nervoso simpático e parassimpático.

- **Nervo oculomotor:** as fibras pré-ganglionares se originam do núcleo de Edinger-Westphal e se dirigem ao gânglio ciliar, de onde emergem as fibras pós-ganglionares para inervar o músculo ciliar e o esfíncter pupilar.
- **Nervo facial:** do núcleo salivatório superior emergem as fibras pré-ganglionares, que formam o nervo corda do tímpano. Este faz sinapse com o gânglio submandibular, inervando as glândulas submandibulares e sublinguais. Do mesmo núcleo, também emergem as fibras do nervo petroso superior maior, que faz sinapse com o gânglio esfenopalatino, cujas fibras pós-ganglionares inervam as glândulas lacrimais, nasais, da mucosa oral, nasal e da faringe. Além disso, inervam os vasos presentes nas regiões citadas.
- **Nervo vago:** principal nervo do sistema nervoso parassimpático, apresentando cerca de 75% de todas as suas fibras. É por isso que muitos, ao se referirem ao vago, na verdade se referem ao sistema nervoso parassimpático como um todo. Origina-se no núcleo dorsal do vago, no núcleo ambíguo e na formação reticular próxima a este, de onde emite fibras para os órgãos torácicos e abdominais (coração, pulmões,

esôfago, estômago, intestino delgado, cólon proximal, fígado, sistema biliar, pâncreas, rins, ureteres), nos quais faz sinapse com gânglios nos órgãos efetores, que emitem sua inervação.

- **Sacral:** as fibras pré-ganglionares surgem do segundo, terceiro e quarto segmentos sacrais, unindo-se para formar os nervos pélvicos, que inervam os gânglios situados na proximidade ou no interior dos órgãos efetores.

Uma característica marcante da inervação parassimpática é que seus neurônios pré-ganglionares são longos, ao passo que os pós-ganglionares são extremamente curtos. Diz-se que o sistema parassimpático possui influência um pouco mais limitada que o simpático, talvez pela presença de gânglios muito próximos aos órgãos inervados. Além disso, não há uma ramificação tão acentuada dos neurônios pré-ganglionares (a relação entre as fibras parassimpáticas pré e pós-ganglionares é de 1:1; nas fibras simpáticas, chega a 1:20). Com isso, a estimulação do sistema parassimpático consegue ser pontual, ao contrário do simpático, que possui resposta em massa dos órgãos que inerva. Contudo, alguns pontos do sistema parassim-

pático, quando estimulados, podem causar reações generalizadas, como na manipulação de órgãos intra-abdominais ou na manipulação ocular, causando bradicardia ou até mesmo assistolia.

NEUROTRANSMISSÃO

As fibras pré-ganglionares, tanto simpáticas como parassimpáticas, usam a Ach como neurotransmissor. A Ach também é encontrada nas sinapses dos neurônios pós-ganglionares. Por isso, as fibras parassimpáticas podem ser chamadas de colinérgicas (embora haja exceções, como a inervação das glândulas sudoríparas, que são colinérgicas, mas são simpáticas).

A neurotransmissão colinérgica ocorre em etapas (Fig. 6.2), que são pontos-chave para que se compreenda a ação de alguns fármacos. São elas:

- **Condução do impulso nervoso pelo axônio:** ocorre pelo mesmo mecanismo do potencial de ação, que é propagado pelo axônio:
 - Aumento do potencial.
 - Abertura dos canais de sódio, com sua entrada na célula, causando despolarização.
 - Abertura dos canais de potássio, com sua saída da célula, causando hiperpolarização.
 - Retorno ao potencial de repouso pela bomba de sódio e potássio.
- **Síntese e armazenamento de Ach:** decorre da reação entre a colina e a acetil-coenzima A (acetil-CoA) – acetilação da colina –, catalisada pela enzima colina acetiltransferase (CAT). A enzima é produzida no pericário e levada ao axônio, local com grande quantidade de mitocôndrias, que produzem acetil-CoA, doadora do grupo acetil. A colina é incorporada à célula por meio de transporte ativo, por transportadores de alta afinidade. Após a reação, a Ach formada é armazenada em vesículas no telodendro (porção final do axônio).
- **Liberação e início da ação:** quando o potencial de ação excitatório consegue chegar ao axônio, ocorre a abertura dos canais de cálcio, permitindo seu influxo no interior da célula. Isso promove a fusão das vesículas com a membrana do axônio, ocasionando liberação de Ach na fenda sináptica. A Ach se liga ao seu receptor específico, promovendo a ação desejada, que varia de acordo com o receptor presente.
- **Inativação, destruição e recaptção:** depois de cada impulso, é necessário que a Ach seja liberada do receptor para que este seja reutilizado. Esses efeitos se dão pela hidrólise da Ach em colina e acetato,

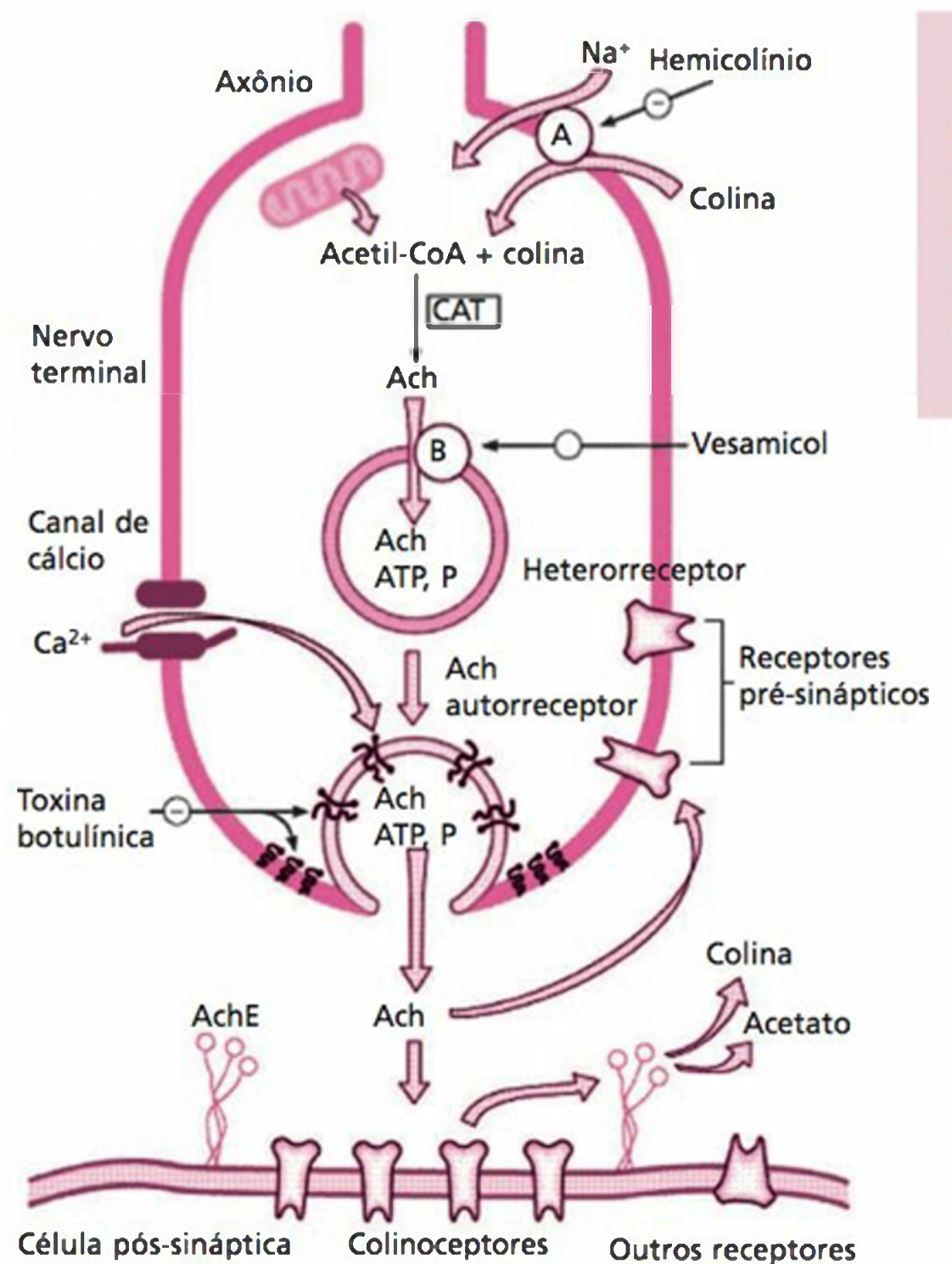


Figura 6.2 – Esquema de junção colinérgica, onde ocorre o transporte, a síntese, o armazenamento, a liberação, a hidrólise e a recaptção da Ach. Adaptado de Katzung¹.

realizada pela acetilcolinesterase (AChE). É nesta enzima que atuam os anticolinesterásicos, bloqueadores desta enzima, tendo como efeito final o aumento da concentração de Ach na fenda sináptica. Depois disso, a colina dispersa pode ser reaproveitada pelo neurônio pelo mesmo mecanismo citado anteriormente. Outra parte do que sobra é captada por células da glia.

RECEPTORES COLINÉRGICOS

Como citado anteriormente, a ação da Ach depende do receptor ao qual se liga. Os receptores costumam ser divididos em duas classes: nicotínicos e muscarínicos, denominação derivada da ação da nicotina e da muscarina, substâncias que possuem ações análogas às da Ach, mas singulares para seu receptor específico.

Os receptores nicotínicos são canais iônicos controlados por ligantes que, ao serem estimulados, aumentam a

condutância de sódio e cálcio na membrana, gerando um potencial excitatório (despolarização). Ocorrem nas sinapses dos gânglios autônomos e na junção neuromuscular (sistema nervoso periférico somático).

Os receptores muscarínicos são acoplados à proteína G ou metabotrópicos. São encontrados nos órgãos efetores que fazem sinapses com os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos, sendo, portanto, estudados com maior destaque daqui em diante. As células endoteliais dos vasos sanguíneos, apesar de não possuírem inervação parassimpática, contêm receptores muscarínicos. No SNC, regiões como o tálamo, hipocampo e córtex também possuem grande quantidade desses receptores.

Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5). Os receptores M_1 estão presentes em regiões do córtex cerebral e em alguns gânglios autônomos; os M_2 ocorrem no músculo cardíaco; os M_3 são encontrados na musculatura lisa e nas glândulas secretoras. Os receptores M_4 e M_5 ainda não possuem localização e função bem definidas (Tabela 6.1).

Os subtipos M_1 , M_2 , M_3 possuem como mecanismo comum a ativação da proteína $G_{q/11}$, aumentando a concentração de cálcio citoplasmático pela ativação da fosfolipase C, que degrada fosfatidilinositol em inositol 1,4,5 trifosfato (IP_3) e diacilglicerol (DAG). O primeiro mobiliza as reservas citoplasmáticas de cálcio; o segundo ativa a proteína cinase C, junto com o cálcio, e permite a abertura dos canais de cálcio da membrana plasmática, permitindo a entrada deste íon oriundo do meio extracelular, aumentando ainda mais a concentração deste na célula. O aumento de cálcio nas células permite a realização de etapas para a ação esperada (contração do músculo liso, secreção). Os subtipos M_2 e M_4 estão acoplados à proteína G_i ou G_o e, quando ativados, inibem a produção de cAMP, o que proporciona o aumento da permeabilidade ao potássio, facilitando sua saída da célula. Neste caso, a célula se hiperpolariza e diminui sua função. Isso é bem observado nas células mio-

cárdicas, nas quais o efeito muscarínico promove diminuição da frequência e contratilidade cardíacas.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA ESTIMULAÇÃO PARASSIMPÁTICA

Os efeitos provocados pela estimulação do sistema nervoso parassimpático são mediados pelas ações de seu neurotransmissor, a Ach. Logo, conhecer os efeitos parassimpáticos significa conhecer os efeitos da Ach (e outros fármacos) nos receptores muscarínicos.

A acetilcolina é um éster de colina sintetizado naturalmente pelo organismo, atuando diretamente em receptores próximos ao seu local de liberação. Contudo, sabe-se que não possui importância como medicamento por suas ações difusas (atua em receptores nicotínicos dos gânglios autônomos simpáticos e parassimpáticos, receptores muscarínicos, placa motora e em sinapses do SNC) e pelo seu efeito fugaz, em razão da presença no plasma da butirilcolinesterase (BuchE), enzima semelhante à AchE, que a hidrolisa rapidamente, tornando a concentração de Ach no plasma indetectável. Logo, os efeitos da Ach são observados pela estimulação parassimpática (Tabela 6.2):

- No sistema cardiovascular, ocorrem quatro efeitos primários: diminuição da frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo), diminuição da força de contração (efeito inotrópico negativo), diminuição da condução dos impulsos pelos tecidos especializados (nó sinoatrial, nó atrioventricular) e vasodilatação.
- No sistema excitocondutor cardíaco, a Ach provoca diminuição da taxa de condução dos impulsos atrioventriculares pela ativação dos receptores M_2 ali presentes, que aumentarão a condutância do potássio e diminuirão a do cálcio, causando hiperpolari-

Tabela 6.1 – Características dos receptores colinérgicos

Tipo de receptor	Localização	Características estruturais	Mecanismo pós-receptor
M_1	Nervos do SNC	Receptor ligado à Proteína $G_{q/11}$	Cascata de IP_3 e DAG
M_2	Coração, SNC, músculo liso	Receptor ligado à Proteína $G_{i/o}$	Inibição da produção de cAMP, ativação dos canais de K^+
M_3	Glândulas, músculo liso, endotélio	Receptor ligado à Proteína $G_{q/11}$	Cascata de IP_3 e DAG
M_4	?	Receptor ligado à Proteína $G_{i/o}$	Inibição da produção de cAMP, ativação dos canais de K^+
M_5	?	Receptor ligado à Proteína $G_{q/11}$	Cascata de IP_3 e DAG

Adaptado de Katzung¹.

Tabela 6.2 – Efeitos da atividade parassimpática sobre os órgãos

Órgão	Ação	Receptor
Olhos		
Esfíncter da íris	Contração	M ₃
Músculo ciliar	Contração	M ₃
Coração		
Nó sinoatrial	Desaceleração	
Contratilidade	Diminuição	
Condução atrioventricular	Diminuição	
Vasos		
Endotélio	Relaxamento	M ₃
Músculo liso bronquiolar	Contração	M ₃
Trato gastrointestinal		
Esfíncteres	Relaxamento	M ₃
Músculo liso	Contração	M ₃
Secreções	Aumento	M ₃
Trato urinário		
Parede da bexiga	Contração	M ₃
Esfíncter	Relaxamento	M ₃

Adaptado de Katzung¹.

zação e aumento do período refratário. Esse efeito é visto, em particular, com o uso de digitais. Esses fármacos possuem como efeitos indiretos o aumento do tônus parassimpático, promovendo diminuição da frequência cardíaca ou da passagem de estímulos anômalos do átrio para o ventrículo, permitindo redução da frequência ventricular em casos de fibrilação ou *flutter* atrial. Em doses altas, podem provocar bloqueios da condução atrioventricular e até assistolia. No miocárdio, percebe-se um efeito inotrópico negativo, por mecanismos semelhantes aos citados anteriormente, sendo maior nos átrios que nos ventrículos, pela característica da inervação ser mais presente no primeiro. Contudo, existe um efeito indireto do sistema parassimpático no ventrículo relacionado à inibição da estimulação adrenérgica, depressando a resposta miocárdica às catecolaminas. Já nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, o efeito observado é a vasodilatação pela ativação dos receptores M₃ ligado à proteína G_{q/11}. Contudo, o efeito final é a ativação da enzima NO sintase, a qual aumenta as concentrações de NO que, no músculo liso, ativa a guanilil ciclase, com posterior aumento de cGMP, cujo efeito final é o relaxamento da musculatura lisa. Em vasos sem endotélio, o efeito final

é a contração da musculatura lisa. Vale salientar que esses são os efeitos da ativação dos receptores muscarínicos M₃ das células endoteliais e não da estimulação do sistema nervoso parassimpático, uma vez que essa área não possui inervação parassimpática.

- No trato gastrointestinal, a estimulação colinérgica promove aumento do tônus, da amplitude das contrações, das secreções e da peristalse. A estimulação sacral permite a contração do músculo detrusor, o aumento da pressão miccional e maior peristalse ureteral, favorecendo a micção. Tais efeitos ocorrem pela estimulação dos receptores M₃ presentes no músculo liso desses órgãos, que, ao aumentar as concentrações de cálcio, permitem aumento da intensidade e frequência de contração.
- Nas glândulas, pela presença de receptores M₃, é possível observar aumento da produção e liberação das secreções produzidas pelas glândulas lacrimais, salivares, pancreáticas, sudoríparas e traqueobrônquicas.
- No trato respiratório, a presença de receptores M₃ faz com que a Ach provoque, além do aumento das secreções, a contração da musculatura lisa dos brônquios. Esses efeitos acontecem de maneira mais exacerbada em alguns pacientes com doenças respiratórias com padrão obstrutivo, tendo sido o aumento do tônus parassimpático implicado na fisiopatologia dessas doenças, o que se demonstrou pela reversibilidade dos sintomas com o uso de anticolinérgicos inalatórios.
- Nos olhos, as ações da Ach são observadas pela estimulação dos receptores M₃ presentes no esfíncter da íris e no músculo ciliar, ambos músculos lisos. As ações parassimpáticas sobre o primeiro provocam miose, garantindo a fotoproteção da retina e a drenagem das secreções do humor aquoso, produzido pelo corpo ciliar. Essa ação é importante na fisiopatologia e no tratamento de glaucoma de ângulo aberto. No músculo ciliar, a Ach provoca a contração das fibras, que relaxam os ligamentos suspensores do cristalino, dando-lhe uma forma mais convexa e permitindo a acomodação para visão de perto.

Todos esses efeitos são revertidos com o uso de atropina, um alcaloide natural com propriedades antimuscarínicas não seletivas.

CONSIDERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Considerando-se o que foi exposto até agora, os fármacos que atuam no sistema parassimpático podem ser classificados em:

- Agonistas muscarínicos (praticamente obsoletos na prática clínica).
- Antagonistas muscarínicos.
- Anticolinesterásicos (aumentam a quantidade de Ach na fenda sináptica, estimulando as ações do parassimpático).
- Reativadores de colinesterase.

As particularidades de cada grupo de medicamentos serão discutidas de forma mais detalhada a seguir.

Agonistas muscarínicos

Este grupo já não é tão presente na prática clínica, uma vez que muitos fármacos com ação mais seletiva, com menos efeitos adversos, substituíram seu uso. Entre eles, citam-se os ésteres de colina (Ach como protótipo) e seus derivados sintéticos (por exemplo, metacolina, carbacol, betanecol), bem como os alcaloides naturais e seus derivados sintéticos (por exemplo, muscarina, arecolina, pilocarpina). Na Figura 6.3 encontra-se a estrutura química dos compostos. Uma característica desses fármacos é sua resistência à hidrólise pela BuchE, sendo a metacolina a mais resistente, com maior tempo de meia-vida. Praticamente todos são compostos de amônio quaternário, o que dificulta a passagem pela barreira hematoencefálica (BHE). Quase nenhum desses fármacos apresenta seletividade acentuada para algum subtipo de receptor ou algum sistema orgânico. Logo, eles diferem por suas propriedades farmacocinéticas, como absorção e duração dos efeitos.

O betanecol e o carbacol, por via oral ou subcutânea, já foram usados para aumentar a peristalse nos casos de íleo adinâmico e gastroparesia, principalmente em virtude de seu menor efeito cardiovascular quando comparados, por exemplo, com a metacolina. Eles entraram em desuso, porém, com o surgimento dos antagonistas dopaminérgicos e serotoninérgicos. Foram também usados para tratamento de distúrbios vesicais, como em lesões medu-

lares com reflexo vesical preservado, aumentando a contração do músculo detrusor.

A pilocarpina ainda persiste em uso nos casos de xerostomia ou xeroftalmia (causados, por exemplo, por síndrome de Sjogren ou radioterapia), em doses de 5 a 10mg, via oral, três vezes ao dia na primeira condição, ou em forma de colírios em concentrações de 0,5 a 4%. Outro uso para o colírio seria nos casos de glaucoma de ângulo aberto, sendo mais tolerado que os anticolinesterásicos. Os efeitos da pilocarpina sobre a pressão intraocular duram entre 4 e 8h.

Alguns agonistas mais específicos para os receptores M_1 são atualmente usados para a doença de Alzheimer; porém, por haver mecanismos não relacionados com o sistema parassimpático, comentá-los foge dos objetivos deste capítulo.

A metacolina atua sobre o sistema cardiorrespiratório de forma um pouco mais acentuada que os outros colinérgicos. Vale salientar que seus efeitos cardiovasculares são mais potentes que os da Ach (da ordem de 1/200); logo, pode provocar hipotensão e bradicardia, além de broncoespasmo severo. Seu uso é restrito a alguns casos no diagnóstico de hiper-reatividade brônquica, em que o paciente inala quantidades crescentes de metacolina até que se diminua o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Tal teste é conhecido como teste de broncoprovocação com metacolina inalatória; contudo, é pouco executado e sua utilidade é bastante limitada, por diagnosticar hiper-reatividade brônquica e não asma (embora bastante relacionadas) e por seus efeitos adversos extremamente graves, requerendo local com equipamentos de reanimação preparados e com espaço para procedimentos de emergência.

Tais fármacos são contraindicados em pacientes com asma, hiper-reatividade brônquica e insuficiência coronariana. Em casos de efeitos adversos ou superdosagem, deve-se usar atropina (0,5 a 1mg, via intravenosa ou subcutânea) com ou sem epinefrina (0,3 a 1mg, via intravenosa ou subcutânea) o mais rápido possível para reversão dos efeitos.

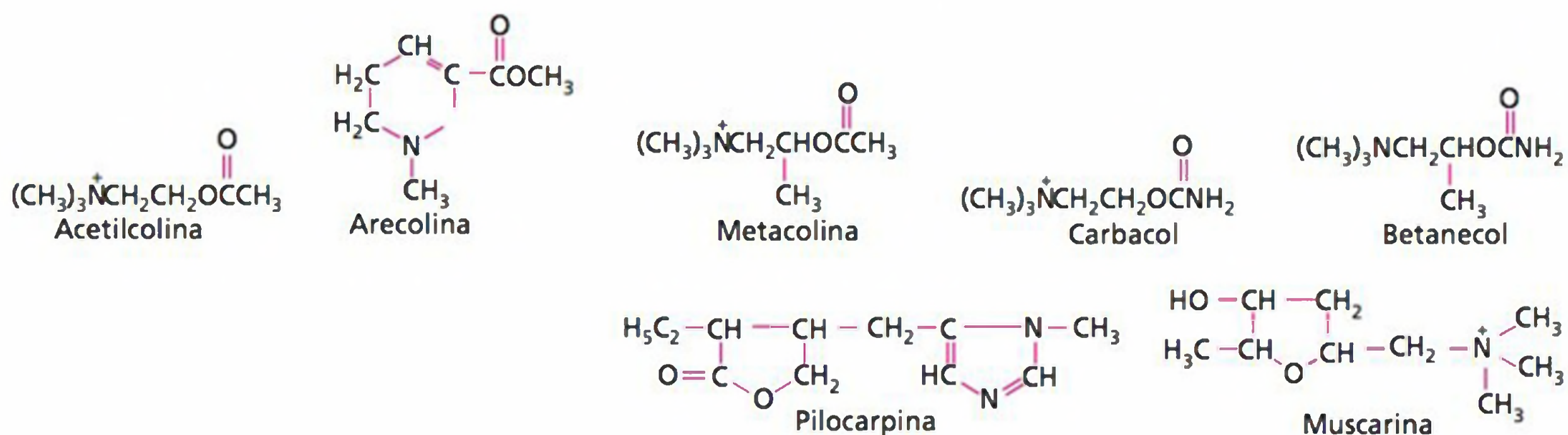


Figura 6.3 – Estrutura química dos agonistas dos receptores muscarínicos².

Os efeitos excitatórios que podem ocorrer no SNC (irritabilidade, agitação, *delirium*) são eficazmente tratados com benzodiazepínicos, uma vez que os anticolinérgicos podem agravar os sintomas.

Um ponto importante relacionado à toxicologia dos agonistas colinérgicos é o envenenamento por ingestão de cogumelos (micetismo), como *Amanita muscaria* e espécies de *Inocybe* e *Clitocybe*, conhecidos por seus efeitos colinérgicos em nível periférico e central, além da ação em outros neurotransmissores do SNC (nesse caso, outras substâncias, inclusive antimuscarínicos, estão relacionadas com esses efeitos). Os sintomas aparecem cerca de 30min após a ingestão e caracterizam-se por sialorreia, náuseas, vômitos, cefaleia, miose e distúrbios visuais, cólicas abdominais, broncoespasmo, bradicardia, hipotensão e choque. Os sintomas alucinógenos, bastante conhecidos, podem ser excitatórios ou inibitórios, como irritabilidade, agitação, ataxia, alucinações, *delirium* e sedação. Muitos desses pacientes necessitarão de suporte ventilatório ou hemodinâmico até a reversão dos efeitos. O uso da atropina na reversão dos efeitos é essencial, pois a melhora é considerável após seu uso. Como o intervalo entre a ingestão e o aparecimento dos sintomas é grande, parece não haver benefício com lavagem gástrica ou carvão ativado.

Antagonistas muscarínicos

Essa classe de fármacos surgiu do uso de preparações de plantas. A atropina é encontrada na beladona (*Atropa belladonna*) e no estramônio ou figueira-do-inferno (*Datura stramonium*) – daí a denominação “alcaloides da beladona” para se referir à atropina e seus congêneres. Já a hioscina (escopolamina) está presente no meimendo negro (*Hyoscinamus niger*). Essas substâncias são conhecidas desde a Antiguidade, pelo seu uso como veneno ou com finalidade terapêutica. Apresentam uma série de utilidades em terapia intensiva, pelo seu efeito vagolítico, o que facilita a realização de procedimentos e possibilita uma opção terapêutica em distúrbios cardiorrespiratórios.

Química e atividade

Os antagonistas muscarínicos são ésteres formados pela combinação de ácidos orgânicos (por exemplo, ácido trópico ou mandélico) com bases orgânicas, em geral aminas terciárias ou quaternárias (Fig. 6.4). Os compostos naturais (atropina, escopolamina) são formados pela união de ácido trópico com aminas terciárias, ao passo que os derivados semissintéticos podem apresentar modificações no grupo ácido ou, mais comumente, no grupo amina. O

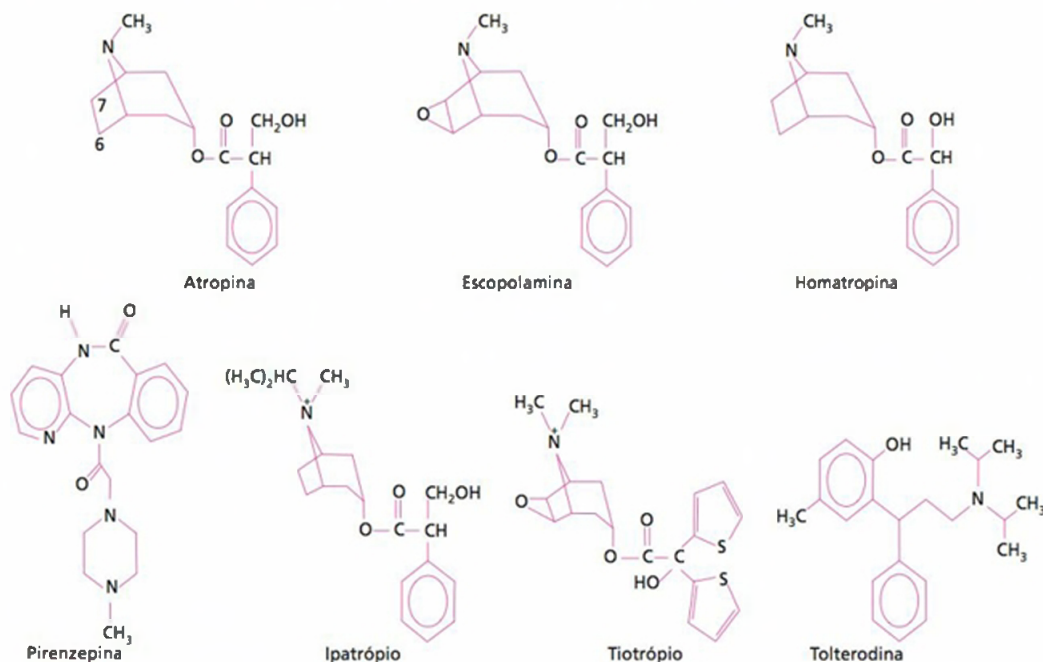


Figura 6.4 – Estrutura química dos antagonistas muscarínicos².

efeito é dado pela presença do éster, enquanto sua penetração no SNC e outras membranas se dá pela presença de amina terciária (mais lipofílica, menos iônica, mais permeável pela BHE). Os compostos de amônio quaternário, por serem mais hidrofílicos e ionizados, não conseguem atravessá-la, sendo, portanto, mais desejáveis em alguns casos. Do ponto de vista da isomeria óptica, os receptores apresentam afinidade muito maior pelos isômeros levógiros que pelos isômeros dextrógiros, conferindo aos primeiros uma potência 100 vezes maior em relação aos isômeros dextrógiros.

Os antagonistas dos receptores muscarínicos podem ser:

- Alcaloides naturais (atropina e escopolamina), que são compostos de amina terciária.
- Derivados semissintéticos desses compostos (homatropina, tropicamida, ipratrópio, glicopirrolato), diferindo dos primeiros quanto à duração da ação e eliminação.
- Congêneres sintéticos (pirenzepina, tolterodina), que apresentam alguma seletividade para determinados receptores muscarínicos.

Mecanismo de ação

A ação dessas substâncias se dá pelo antagonismo competitivo no local de ligação do receptor muscarínico com a Ach. Logo, seus efeitos são dependentes de concentração. São melhores inibidores dos ésteres de colina e outros fármacos que dos impulsos vagais.

Efeitos farmacológicos

Os compostos naturais (atropina, escopolamina) são alcaloides de amina terciária com efeitos não seletivos, centrais e periféricos (oculares, cardiovasculares, gastrintestinais, geniturinários, nas secreções). Já os compostos de amônio quaternário são mais seletivos por não atravessarem a BHE, exercendo efeitos periféricos. Dentre estes, vale destacar os anticolinérgicos inalatórios (ipratrópio, oxitrópio e tiotrópio), com atividade local, que possuem efeitos bastante satisfatórios e com boa aceitação (abordados mais detalhadamente na Seção 6), e o glicopirrolato, composto quaternário derivado da atropina que exerce apenas efeitos periféricos, com eficácia comparável a ela, mas evitando seus efeitos centrais. Contudo, no sistema cardiovascular, a atropina apresenta melhores resultados.

No sistema nervoso central, a escopolamina exerce melhor efeito que a atropina. Em doses terapêuticas, a atropina ocasiona leve excitação. Em doses maiores, aparecem sintomas como agitação, irritabilidade, *delirium*, até sedação, insuficiência respiratória, colapso circulató-

rio e coma (Tabela 6.3). A escopolamina em doses terapêuticas apresenta efeitos inibitórios leves, como sonolência, amnésia e fadiga. É eficaz em evitar cinetose, talvez pelos efeitos centrais ou no aparelho vestibular. Os efeitos extrapiramidais de alguns antipsicóticos também podem ser reduzidos com o seu uso em doses terapêuticas. Já foi usada como medicação pré-anestésica, sobretudo com o uso de anestésicos inalatórios irritantes (principalmente éter); contudo, em virtude do desenvolvimento de anestésicos modernos menos irritantes e por alguns pacientes apresentarem sintomas de agitação, alucinações ou *delirium* sob estímulo doloroso, tem-se diminuído seu uso cada vez mais.

Os alcaloides são capazes de atuar nos gânglios autônomos, produzindo, dessa forma, respostas complexas, devido à mistura de bloqueio de gânglios parassimpáticos e simpáticos. Alguns receptores pré-sinápticos de gânglios parassimpáticos podem também liberar Ach, contrabalançando os efeitos entre si.

O uso desses compostos nos olhos, território preponderantemente parassimpático, causa midríase, com inibição de reflexo fotomotor, e impede a acomodação visual de perto (cicloplegia). A atropina administrada sistemicamente produz poucos efeitos oculares, ao contrário da escopolamina, que possui resposta mais acentuada. Con-

Tabela 6.3 – Efeitos da atropina relacionados à dose

Dose	Efeitos
0,5mg	Redução discreta da frequência cardíaca; leve xerostomia; inibição da transpiração
1mg	Xerostomia inequívoca; aceleração dos batimentos cardíacos, às vezes precedida de redução da frequência cardíaca; midríase discreta
2mg	Aceleração dos batimentos cardíacos; palpitação; xerostomia acentuada; midríase; leve turvamento da visão para perto
5mg	Todos os sintomas anteriores acentuados; dificuldade de fala e deglutição; agitação e fala; cefaleia; pele seca e quente; dificuldade de micção; diminuição da peristalse intestinal
10mg ou mais	Todos os sintomas anteriores mais acentuados; pulso rápido e fraco; íris praticamente obliterada; turvamento visual importante; pele ruborizada, quente e seca; ataxia, agitação e excitação; alucinações e <i>delirium</i> ; coma

Adaptado de Hardman².

tudo, a aplicação tópica de ambos tem duração longa, levando até 12 dias para recuperação total dos sintomas inibitórios. Em relação à pressão intraocular, ocorre aumento nos pacientes suscetíveis, em especial aqueles com glaucoma de ângulo fechado. Nesses casos, o uso desses compostos pode precipitar uma crise pela obstrução à drenagem de humor aquoso pelas trabéculas.

Os efeitos circulatórios dos antimuscarínicos se dão, principalmente, sobre a frequência e condução dos impulsos elétricos cardíacos. Em doses terapêuticas (0,5 a 1mg), aceleram a frequência; em contrapartida, doses baixas causam bradicardia paradoxal. Por isso, não se recomenda o uso de atropina em doses inferiores a 0,5mg. Os efeitos são maiores em adultos jovens, que apresentam tônus vagal significativo; em idosos, a mesma dose pode não ter efeitos tão acentuados. Os efeitos na pressão arterial ou no débito cardíaco não são expressivos, visto que não há inervação nos vasos sanguíneos, exceto em casos de uso de agonistas colinérgicos. Vários tipos de reação vagal podem ser bloqueados com o uso de atropina: compressão do globo ocular, injeção de contraste radiológico intravenoso, manipulação de órgãos intra-abdominais, estímulo do seio carotídeo. O bloqueio parassimpático permite melhora da condução atrioventricular, sendo eficaz em bloqueios atrioventriculares, mesmo que com ritmo ventricular. São mais eficazes quando a etiologia do bloqueio for aumento do tônus parassimpático (por exemplo, intoxicação digitálica, uso de anticolinesterásicos).

No aparelho respiratório, a diminuição do tônus broncomotor e das secreções é marcante, tendo em vista que a estimulação parassimpática pode estar envolvida na fisiopatologia das doenças obstrutivas, principalmente a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O bloqueio parassimpático parece diminuir a liberação de mediadores inflamatórios, como histamina, bradicinina e leucotrienos. No passado, o uso de alcaloides naturais era bastante difundido para asma, até o advento dos broncodilatadores adrenérgicos e das metilxantinas. Contudo, o surgimento de anticolinérgicos inalatórios permitiu o retorno dos anticolinérgicos aos distúrbios respiratórios, pois são compostos quaternários que possuem efeitos localizados, são fracamente absorvidos e causam poucos efeitos adversos, sendo muito mais tolerados e eficientes. Os agentes de curta duração são o ipratrópio (o mais conhecido) e o oxitrópio, usados nas exacerbações de asma ou DPOC. O tiotrópio é um agente novo com meia-vida maior, que permite dose única diária e é usado no tratamento de manutenção da DPOC e, recentemente, da asma.

Os efeitos dos alcaloides naturais no trato gastrointestinal são restritos em vista da necessidade de altas doses para se alcançar um efeito razoável. Além disso, existem fárma-

cos muito mais eficazes que atuam na motilidade e nas secreções (antagonistas da serotonina, histamina, dopamina).

Aspectos farmacocinéticos

Os alcaloides, apesar da rápida absorção oral, só são comercializados em soluções oftálmicas e intravenosas. Atingem seu pico de ação em poucos minutos. A meia-vida é de 4 a 7h, com metabolização hepática de metade da dose e o restante eliminado inalterado na urina. As apresentações parenterais são compatíveis com soluções salina e glicosada.

Uso terapêutico

O uso terapêutico desses alcaloides é mais marcante pelos seus efeitos circulatórios, sendo seu uso corroborado pelas últimas diretrizes da American Heart Association (AHA) - Advanced Cardiac Life Support (ACLS) (2010) como primeira escolha para tratamento das bradicardias, na dose de 0,5 a 1mg, via intravenosa, a cada 3 a 5min, até a dose máxima de 1,5 a 3mg, ou 0,04mg/kg. Dependendo da causa, o paciente responde prontamente (reações vagais, intoxicação com síndrome colinérgica). Entretanto, pode ser necessário administrar outros fármacos cronotrópicos positivos (dopamina, epinefrina), nos casos refratários, ou a estimulação cardíaca com marcapasso, nos casos de bloqueios atrioventriculares, na doença do nó sinusal, como correção definitiva da bradicardia. Nos casos de parada cardiorrespiratória por ritmo não chocável (atividade elétrica sem pulso/assistolia), seu uso rotineiro foi desaconselhado, porém há poucas evidências para sustentar ou proibir seu uso.

Os alcaloides são usados também na reversão de bloqueio neuromuscular, para evitar os efeitos da estimulação colinérgica causada pelos anticolinesterásicos nos receptores muscarínicos (ver adiante).

Nos casos de intoxicação com síndrome colinérgica (intoxicação por organofosforados, carbamatos, drogas com efeito colinérgico), a atropina pode ser necessária em doses bem maiores, iniciando com 2mg, via intravenosa, com doses subsequentes a cada 15 a 30min até o efeito desejado. No geral, o grau de atropinização é observado pela redução das secreções, em especial a broncorreia. Pacientes podem precisar de doses diárias de 100mg. Alguns pacientes podem precisar de até 1.000mg por dia por semanas, dependendo do grau de intoxicação. Essas doses são requeridas principalmente se for necessário efeitos no SNC. Alguns pacientes podem passar, durante a recuperação, de uma intoxicação colinérgica para uma intoxicação atropínica. Por isso, deve-se titular a dose de atropina continuamente, de acordo com a resposta do paciente.

Superdosagem e toxicidade

Nos casos de superdosagem ou toxicidade por anticolinérgicos, os sintomas observados são descritos classicamente como: “cego como morcego, seco como osso, quente como os infernos, vermelho como beterraba e louco como chapeleiro”, referindo-se à perda da acomodação visual, à anidrose, à hipertermia, à vasodilatação e ao *delirium*, respectivamente. Deve-se ficar atento para a presença de efeitos no SNC, que evoluem de agitação, alucinações, *delirium*, para coma com depressão respiratória. Este último é o responsável pela morte nos primeiros minutos, devendo o médico estabelecer uma via aérea definitiva nos pacientes com essa apresentação. Os outros sintomas, embora menos letais, são de extrema importância, pois causam distúrbio cardiovascular (taquicardia e hipertensão, em menor grau), íleo paralítico e retenção urinária. Outros efeitos são anidrose e midríase com falta de acomodação visual (cicloplegia). Os antimuscarínicos não são os únicos que podem produzir uma toxíndrome anticolinérgica, pois alguns anti-histamínicos, antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos possuem estrutura semelhante à dos alcaloides, exercendo atividade farmacológica nos receptores colinérgicos. Além de o tratamento envolver as medidas de suporte usuais (estabelecer via aérea, estabilidade hemodinâmica, evitar absorção com carvão ativado), o uso de fisostigmina, um anticolinesterásico de estrutura terciária, se faz necessário em casos de sintomas neurológicos, em virtude de sua passagem pela BHE. A fisostigmina pode também ser usada como teste diagnóstico do coma e depressão respiratória induzidos por anticolinérgicos, em casos de dúvida.

Anticolinesterásicos

Os fármacos inibidores de colinesterase (anti-chE) atuam bloqueando a hidrólise da ACh nas sinapses, aumentando a concentração desta na sinapse, o que simula uma estimulação colinérgica nos órgãos-alvo. Logo, os efeitos da ACh não serão observados em áreas não inervadas pelo sistema nervoso parassimpático, mesmo que haja receptores para tal. O uso dos anti-chE é muito difundido em anestesiologia na reversão do bloqueio neuromuscular, no uso em pacientes com *miastenia gravis*, por atuar na junção neuromuscular. Seu uso relacionado ao sistema nervoso parassimpático é mais ligado à oftalmologia, nos casos de glaucoma de ângulo aberto. Por ser uma enzima presente em vários seres vivos, sua aplicação se espalhou para outros ramos, como o uso agrícola na forma de pesticidas organofosforados e carbamatos. Estes últimos

têm mais interferência na prática clínica, pela presença das intoxicações por esses compostos, tornando comum na prática do intensivista o manejo dos pacientes intoxicados por tais substâncias.

Química e atividade

Os anticolinesterásicos são divididos em três grupos químicos:

- Alcoóis compostos de amônio quaternário (por exemplo, edrofônio).
- Ésteres derivados do ácido carbâmico ou carbamatos, possuindo amina terciária (por exemplo, fisostigmina) ou amônio quaternário (por exemplo, neostigmina).
- Derivados orgânicos do ácido fosfórico ou organofosforados (por exemplo, ecotiopato e alguns pesticidas e gases tóxicos).

A estrutura química dos anticolinesterásicos encontra-se na Figura 6.5. A fisostigmina é de ocorrência natural, vindo da fava-de-calabar (*Physostigma venenosum*), planta encontrada na África ocidental, usada pelas tribos em rituais. Os compostos quaternários, hidrofílicos, não atravessam a BHE; logo, não provocam efeitos centrais, ao passo que os terciários, lipofílicos, costumam ser usados pelos seus efeitos nas sinapses do sistema nervoso central.

Os organofosforados, com exceção do ecotiopato, são extremamente lipofílicos, podendo ser absorvidos pela pele intacta e pela BHE. Vale lembrar que apresentam amplo volume de distribuição e podem ficar estocados no tecido adiposo por longos períodos. Seus derivados já foram usados em guerras e ataques terroristas, sendo conhecidos como “gases dos nervos”. São usados também em agricultura como pesticidas, sendo hoje responsáveis por casos de intoxicação.

Propriedades farmacocinéticas

Os compostos de amina terciária são rapidamente absorvidos, ao contrário dos compostos de amônio quaternário. Enquanto a dose de neostigmina parenteral é da ordem de 0,5 a 2mg, a dose oral equivalente seria de 15 a 30mg. Os carbamatos são metabolizados por esterases plasmáticas e os alcoóis são excretados na urina. Os efeitos duram de 1 a 2h, podendo chegar a 8h (Tabela 6.4). Os organofosforados, por serem lipofílicos, são muito bem absorvidos pelos pulmões, intestino e pele intacta. Podem passar semanas ligados à colinesterase, tendo seus efeitos revertidos somente com a ressíntese da enzima.

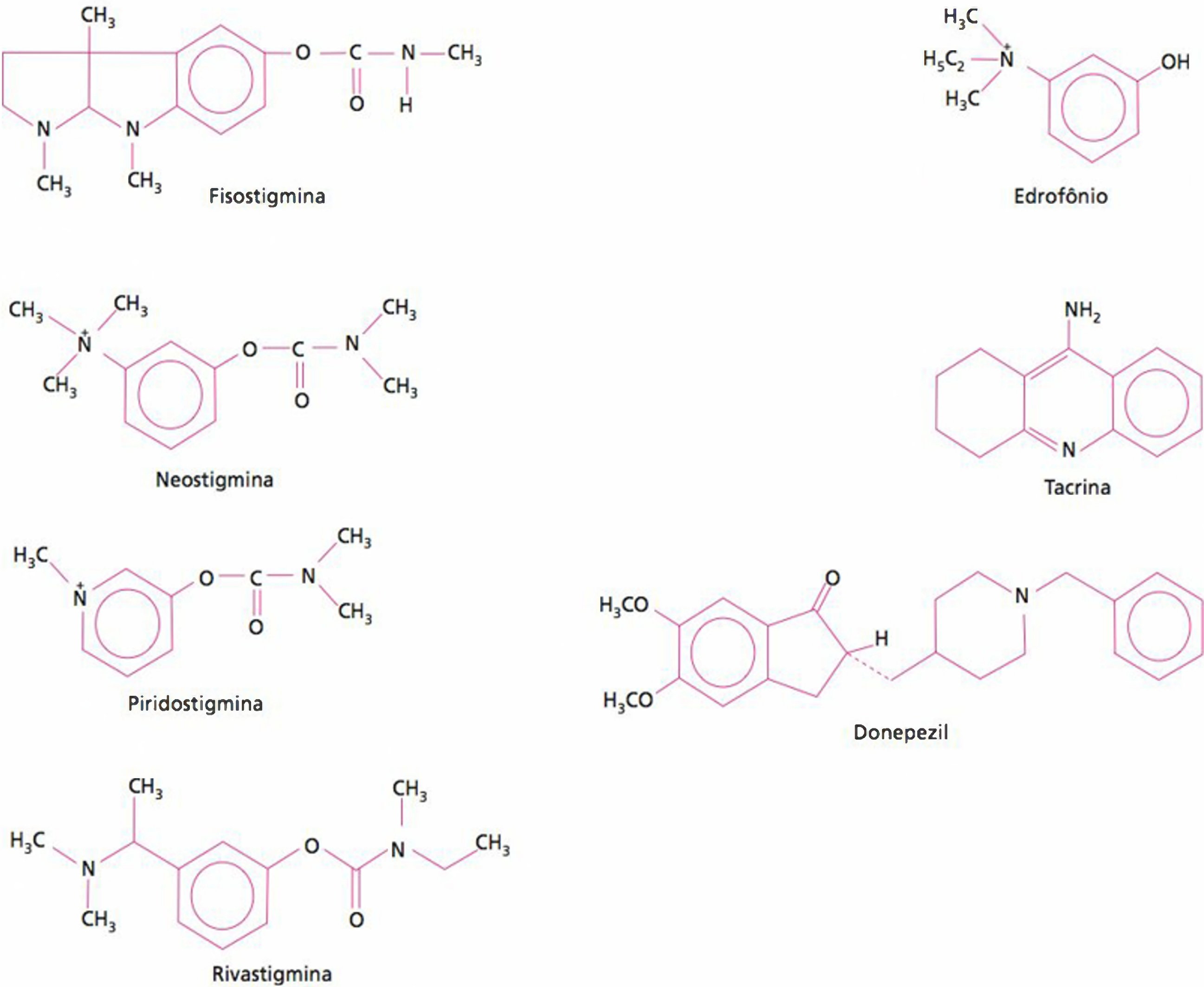


Figura 6.5 – Estrutura química dos anticolinesterásicos².

Tabela 6.4 – Usos e duração de ação dos inibidores de colinesterase

	Usos	Duração de ação aproximada
Alcoóis		
Edrofônio	<i>Miastenia gravis</i> , íleo paralítico	5 – 15min
Carbamatos e derivados		
Neostigmina	<i>Miastenia gravis</i> , íleo paralítico	0,5 – 2h
Piridostigmina	<i>Miastenia gravis</i>	3 – 6h
Fisostigmina	Glaucoma, intoxicação por anticolinérgicos	0,5 – 2h
Ambenônio	<i>Miastenia gravis</i>	4 – 8h
Demecário	Glaucoma	4 – 6h
Organofosforados		
Ecotiofato	Glaucoma	100h

Adaptado de Katzung¹.

Mecanismo de ação

A colinesterase possui dois domínios que são alvo da inibição: o centro ativo esterásico (onde estão presentes dois resíduos de aminoácidos importantes, a serina e a histidina) e o sítio aniônico periférico (que possui um resíduo de glutamina ou de aspartato). A Ach, ao ser hidrolisada, passa por seis etapas (Fig. 6.6):

- Ligação do resíduo de colina ao sítio aniônico (por meio de um resíduo de glutamina ou aspartato) e a um resíduo de tirosina (não pertencente a nenhum sítio de ligação específico) por pontes de hidrogênio.
- Interação da Ach com o resíduo de serina e histidina do sítio esterásico.
- Ligação da Ach com a serina, formando um complexo acil-enzima/acil-éster. Nesse momento, a colina é liberada da molécula.

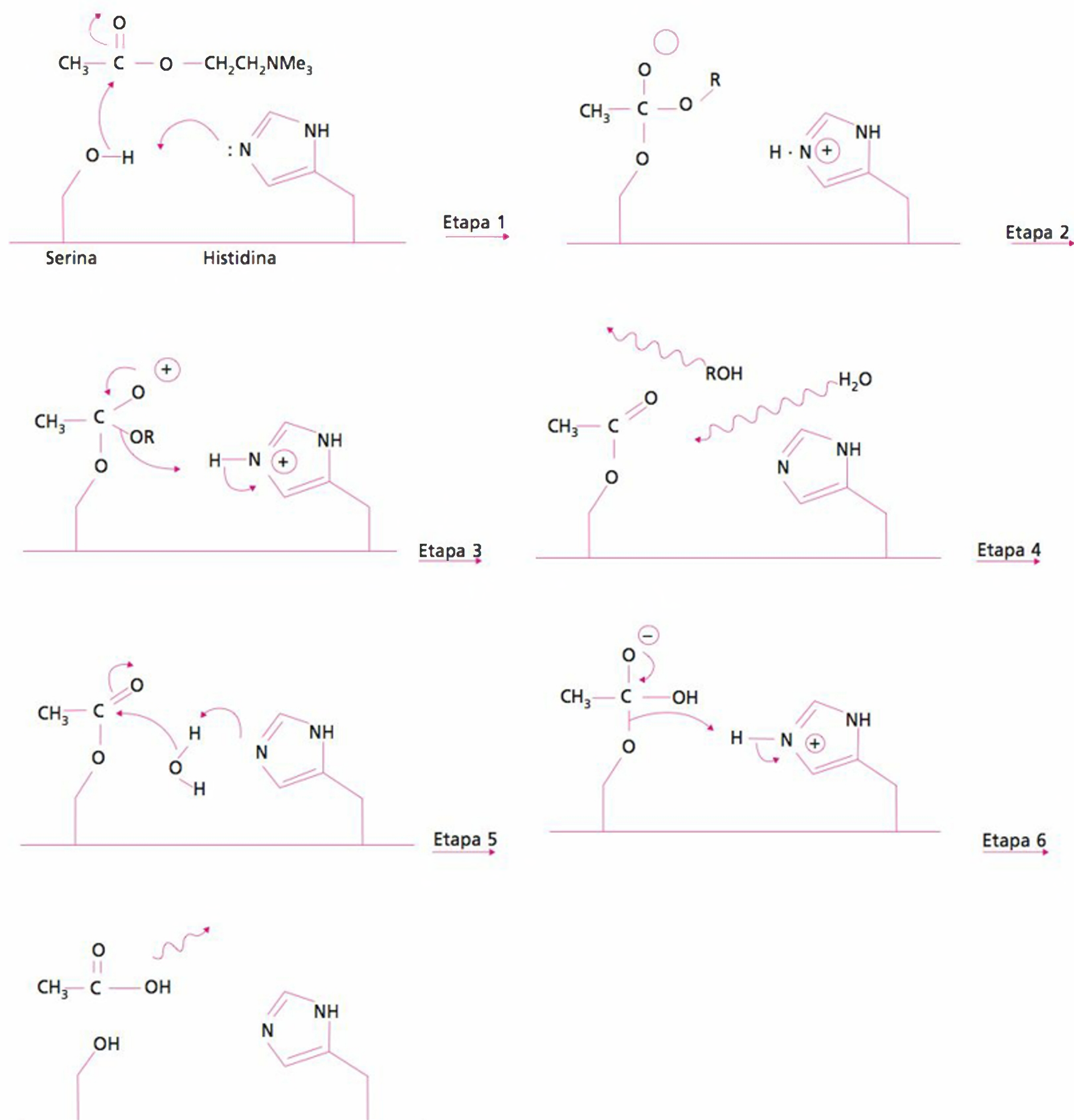


Figura 6.6 – Hidrólise de Ach pela colinesterase. Adaptado de Patrick³.

- Entrada de água no complexo, promovendo sua hidrólise.
- Após a hidrólise, a serina é regenerada à sua forma anterior. Nesse momento, forma-se o ácido acético.
- O ácido acético deixa o sítio ativo.

Os anticolinesterásicos agem de maneira semelhante à Ach; logo, são substratos alternativos da colinesterase. Podem se ligar apenas fracamente à molécula, sem sofrer reação enzimática, ou ser hidrolisados da mesma maneira que a Ach; porém, a hidrólise dessas substâncias ocorre de maneira muito lenta. O tempo de hidrólise da Ach é de cerca de 150ms; nos anticolinesterásicos, pode durar minutos a dias.

Os detalhes das reações variam de acordo com os três subgrupos de químicos: os alcoóis ou fenóis quaternários, os carbamatos e os organofosforados. Os alcoóis são conhecidos como de curta ação, pois se ligam à enzima por ligações eletrostáticas, sem muita estabilidade e sem sofrer reações. O tempo de ligação é curto (2 a 10min), limitando a duração de ação. Os carbamatos e os organofosforados são considerados de longa duração pela estabilidade que suas ligações alcançam. Costuma-se dizer que os organofosforados são “irreversíveis”, pela estabilidade extrema que tais substâncias alcançam, em especial após o envelhecimento.

Os carbamatos se ligam à enzima, mas, em vez de formar uma ligação acil-éster como a da Ach, formam uma ligação carbamoil-éster ou carbamoil-enzima (Fig. 6.7),

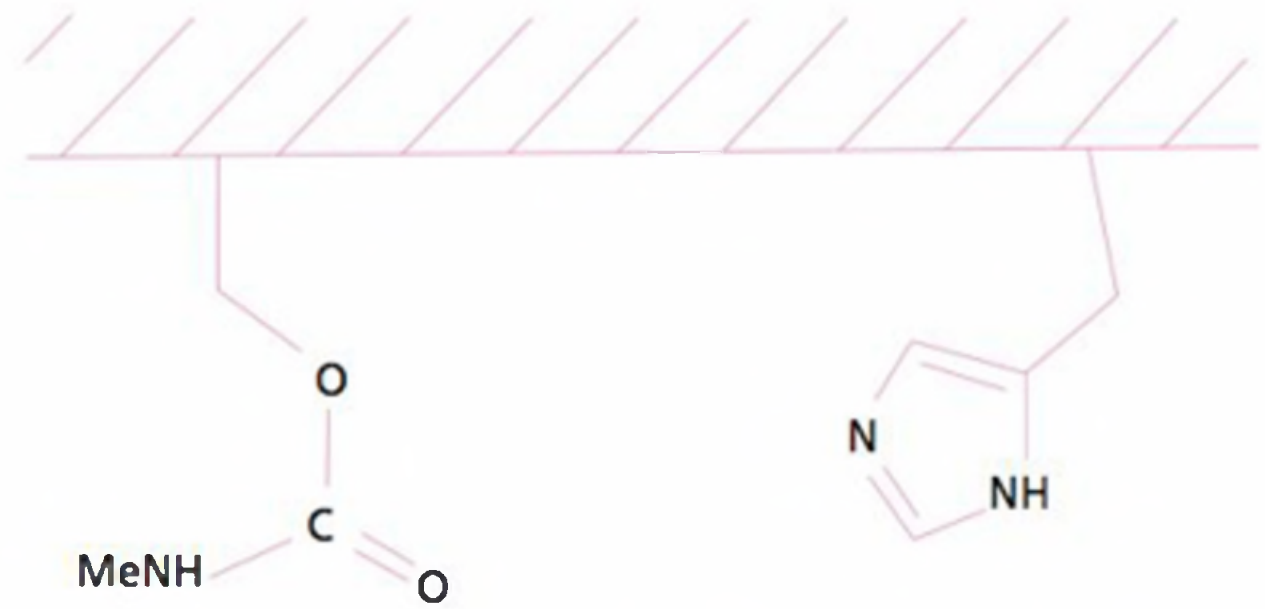


Figura 6.7 – Colinesterase carbamoilada. O nitrogênio presente na composição fortalece a ligação, evitando a hidrólise pela água. Adaptado de Patrick³.

que é relativamente estável e resistente à hidrólise. O tempo da reação pode durar de 30min a 6h.

Já os organofosforados se ligam apenas ao sítio esterásico, por meio de uma ligação fósforo-enzima (em vez de acil-enzima), muito mais estável que as outras ligações, levando centenas de horas para que a hidrólise ocorra (Fig. 6.8). Nessa fase, a enzima pode ser reativada pelos ativadores de colinesterase, substâncias da classe das oximas (discutidas com mais detalhes adiante) que possuem poder nucleofílico maior que o da água, hidrolisando os compostos de fósforo. Pode ainda sofrer um processo de envelhecimento, no qual a ligação fósforo-enzima torna-se mais estável, sendo resistente a qualquer outra substância, incluindo os ativadores de colinesterase.

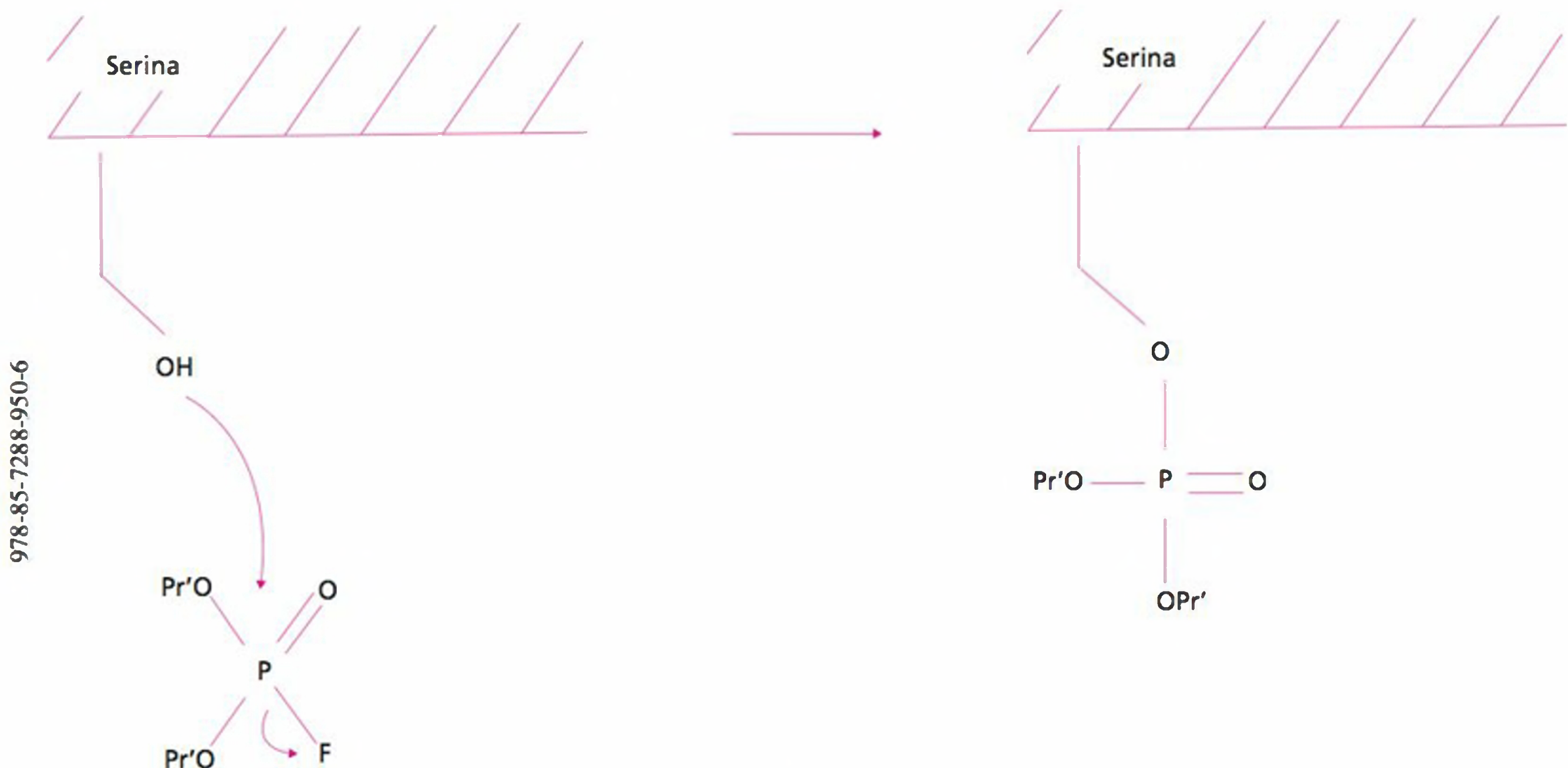


Figura 6.8 – Colinesterase com ligação fósforo-éster, que praticamente impede a hidrólise pela água. Adaptado de Patrick³.

Efeitos farmacológicos e usos terapêuticos

Os anticolinesterásicos, como efeito final, exercem estimulação dos receptores muscarínicos e estimulação seguida de depressão nos gânglios autônomos, na junção neuromuscular e no SNC.

Nos olhos, observa-se diminuição da pressão intraocular, por desobstrução do fluxo de saída do humor aquoso, nos casos de glaucoma de ângulo aberto, que possuem evolução lenta. Usa-se a fisostigmina ou o ecotiopato, que possui meia-vida maior. Os betabloqueadores adrenérgicos têm sido usados mais popularmente, com menos efeitos colaterais.

No trato gastrointestinal, observa-se aumento da intensidade e frequência das contrações e das secreções. Os efeitos terapêuticos, porém, são restritos e quase obsoletos, sendo usados em alguns casos de íleo paralítico sem obstrução intestinal, peritonite ou alterações metabólicas. Costuma-se usar neostigmina via subcutânea, na dose de 0,5mg, ou via oral, na dose de 15 a 30mg. Os efeitos iniciam-se 10 a 30min e duram 2 a 4h.

Em outros sistemas, os anti-chE exercem efeitos, mas sem indicações terapêuticas. Efeitos adversos seriam o aumento das secreções de glândulas brônquicas, lacrimais, sudoríparas e salivares, bem como o aumento do tônus e das contrações da musculatura brônquica.

No sistema cardiovascular, apesar de seus efeitos serem complexos, pela estimulação de gânglios simpáticos e parassimpáticos, o efeito final tende aos efeitos muscarínicos, provocando bradicardia e diminuição da força de contração, aumento de período refratário e da condução atrioventricular.

Em relação aos efeitos na junção neuromuscular, o uso de anticolinesterásicos é muito comum para reversão dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, geralmente em associação com atropina ou glicopirrolato para evitar os efeitos muscarínicos da Ach. Pacientes com *miastenia gravis*, doença autoimune produtora de anticorpos contra os receptores de Ach na placa motora, se beneficiam bastante da terapia com anticolinesterásicos. O diagnóstico também pode ser feito com tais fármacos (teste do edrofônio, teste da neostigmina), esperando-se que o paciente melhore a força muscular durante o tempo de ação da droga (5 a 15min com edrofônio, 0,5 a 2h com neostigmina). Durante o tratamento, a dose deve ser corretamente titulada, pois doses excessivas podem provocar bloqueio neuromuscular paradoxal (em decorrência de efeitos diretos na placa motora). Normalmente, usam-se os agentes orais piridostigmina (30 a 60mg a cada 2 a 4h), neostigmina (7,5 a 15mg a cada 3 a 6h) ou ambenônio (2,5 a 5mg a cada 3 a 8h).

Reativadores de colinesterase

Essa classe de fármacos foi desenvolvida a partir dos casos de intoxicação por organofosforados, que se ligam à colinesterase e a inativam por muito tempo. Daí surgiu a pralidoxima (metilcloreto de 2-piridina aldoxima), a primeira da classe das oximas, compostos que contêm em sua estrutura o grupo =NOH, que deu origem a outras, como a asoxima (mais conhecida como HI-6), mais usada na Europa (Fig. 6.9).

Lembrando o que foi exposto anteriormente, os organofosforados se ligam apenas ao sítio esterásico, formando um complexo fósforo-enzima que não permite o ataque nucleofílico pela água. Logo, foi necessário buscar um novo agente nucleofílico para participar da reação. Foi quando se descobriu que a hidroxilamina (=NOH, estrutura básica das oximas) poderia reagir com a ligação fósforo-enzima.

As oximas, em especial a pralidoxima, ligam-se ao sítio aniônico periférico, de maneira que a região que contém o grupo oxima se liga ao fósforo do organofosforado (que está no sítio esterásico), e se liberam da enzima. Esta fica livre para exercer suas funções e o organofosforado fica inativo pela ligação com a oxima (Fig. 6.10).

Esses fármacos não exercem efeitos depois do envelhecimento da ligação fósforo-enzima; logo, seu uso após 48 a 72h da intoxicação tem resultados pouco satisfatórios. Os resultados são melhores quanto mais cedo for iniciada a oxima. Seu uso também não é indicado no caso de intoxicação por carbamatos, pois estes se ligam nos dois sítios da colinesterase, evitando a ligação das oximas.

As oximas, em geral, são compostos de amônio quaternário; logo, possuem poucos efeitos no SNC. Outro fator que contribui para a baixa penetração no SNC é a curta meia-vida dessas substâncias (4 a 6h), não permitindo concentrações suficientes nesse sistema. Ainda não existe oxima com amina terciária aprovada que tenha resultados melhores que a pralidoxima em relação aos efeitos centrais.

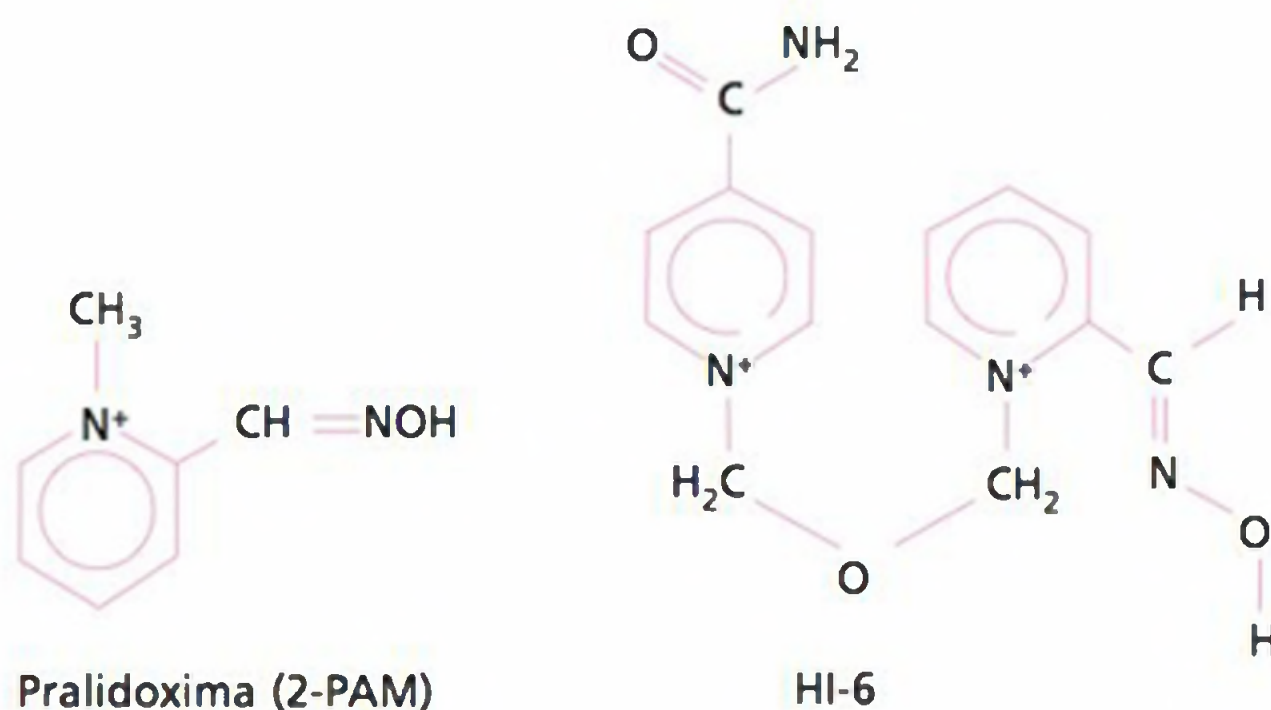


Figura 6.9 – Estrutura química das oximas².

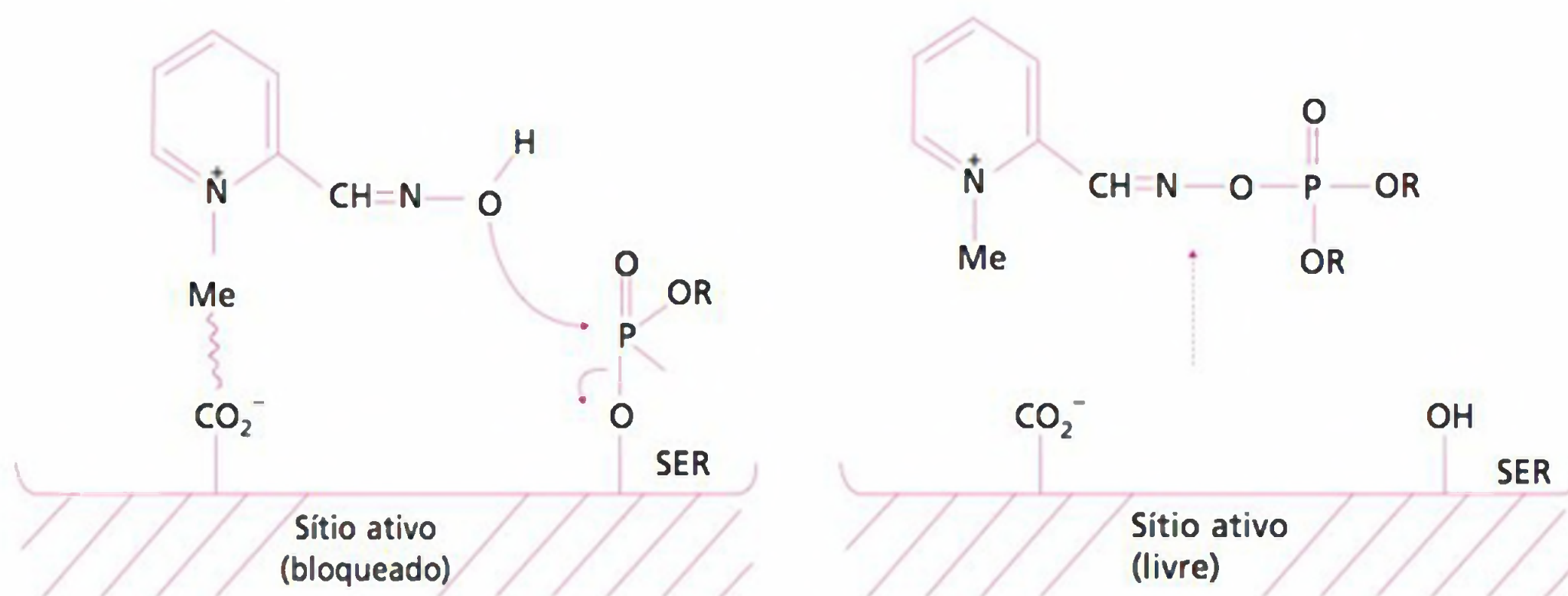


Figura 6.10 – Esquema da reação da pralidoxima com a enzima fosforilada. A 2-PAM se liga ao sítio aniônico, deixando o grupo oxima em contato com a ligação fósforo-éster, hidrolisando a enzima, que volta ao estado ativo. Adaptado de Patrick³.

A metabolização dessas substâncias ocorre no fígado, com excreção de metabólitos pelo rim.

As oximas atuam tanto para as sinapses muscarínicas quanto as nicotínicas. Em especial, as oximas melhoram bastante os sintomas neuromusculares da intoxicação, visto que os anticolinérgicos atuam apenas nos receptores muscarínicos e que não há outra opção terapêutica para os receptores nicotínicos.

A infusão da pralidoxima é feita com dose de ataque de 1 a 2g (ou 30mg/kg) diluídos em solução fisiológica a 0,9% ou glicosada a 5% em 15 a 30min, seguidos de infusão contínua de 8mg/kg/h, ou 30mg/kg a cada 4h caso não se disponha de infusão contínua. A obidoxima (usada mais na Europa) é usada com dose de ataque de 4mg/kg, seguidos de 0,5mg/kg/h ou 2mg/kg a cada 4h.

Seu uso em excesso ou em velocidade maior que 200 a 500mg/min pode provocar sintomas de inibição paradoxal da enzima, podendo levar ao laringoespasma, ao bloqueio neuromuscular e à parada cardiorrespiratória. As oximas não devem ser usadas isoladamente, mas em conjunto com os antimuscarínicos, podendo proporcionar resultados melhores.

REFERÊNCIAS

1. KATZUNG, B. *Farmacologia Básica e Clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
2. HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. *Goodman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.
3. PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 1. ed. Warminster: Oxford University Press, 1995.

LEITURA COMPLEMENTAR

- AARON, K. C. Intoxicação por colinérgicos. In: IRWIN, R. S.; RIPPE, J. M. *Irwin e Rippe – terapia intensiva*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010.
- BARNES, P. J. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*, v. 117, p. 63S-66S, 2000.
- BURKHART, K. K. Intoxicação por anticolinérgicos. In: IRWIN, R. S.; RIPPE, J. M. *Irwin e Rippe – Terapia intensiva*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010.
- EDDELSTON, M. et al. Oximes in organophosphorous pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *Q. J. Med.*, v. 95, p. 275-283, 2002.
- EDDLESTON, M.; ROBERTS, D.; BUCKLEY, N. Management of severe organophosphorous pesticide poisoning. *Crit. Care*, v. 6, p. 259, 2002.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002.
- MOKHLESI, B. et al. Adult toxicology in critical care, part II: specific poisonings. *Chest*, v. 123, p. 897-922, 2003.
- NEUMAR, R.W. et al. Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, v.122, p. s729-s767, 2010.
- PECK, T. E.; HILL, S. *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care*. 3. ed. New York: Cambridge University Press, 2008.
- PETER, J. V.; MORAN, J. L.; GRAHAM, P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit. Care Med.*, v. 34, p. 502-510, 2006.
- RESTREPU, R. D. Use of anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir. Care*, v. 52, p. 833-851, 2007.
- TIMO-IARIA, C. Sistemas neurovegetativos. In: AIRES, M. M. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999.
- VOICU, V. A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of some oximes and associated therapeutic consequences: a critical review. *J. Appl. Toxicol.*, v. 30, p. 719-729, 2010.

SEÇÃO

5

Farmacologia do Sistema Nervoso Central

Sedação em UTI

Antonio Moreira Santos ♦ Carla Reale Batista ♦
Débora Carneiro de Lima e Silva ♦ Gabriela Marques Bastos ♦
Guilherme Orpinelli Ramos do Rêgo ♦
Heider Cerqueira do Nascimento ♦ Ricardo Pondé Luz

INTRODUÇÃO

Durante centenas de anos, o homem procurou substâncias que aliviassem a dor, o sofrimento e, por conseguinte, contribuíssem para reduzir a ansiedade que tanto lhe perturbava. Até meados do século XIX, as escolhas eram limitadas a opiáceos e preparados de álcool etílico, heranças das civilizações orientais. Com o avanço da tecnologia químico-farmacêutica, desenvolveram-se medicamentos mais específicos para combater a dor e a ansiedade. Essas drogas, porém, mostraram-se perigosas, tanto por causar dependência como por terem efeitos letais e terapêuticos muito próximos. Os cientistas empenharam-se com o objetivo de criar drogas mais eficazes e seguras e, a partir da segunda metade do século XX, surgiram as drogas que utilizamos recentemente.

Foi nesse contexto que surgiram os sedativos, que, por definição, são medicamentos capazes de reduzir a excitabilidade do sistema nervoso central (SNC) a diferentes estímulos, provenientes tanto do meio externo quanto do meio interno. Esse grupo de drogas também é conhecido como calmantes ou sedantes. A depender da função, o sedativo pode ser conhecido por outras nomenclaturas: para diminuir a dor, é chamado de analgésico; para afastar insônia, hipnótico; para reduzir níveis elevados de ansiedade, ansiolítico. Atualmente, há grande emprego de sedativos em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), onde os agentes farmacológicos mais utilizados são os benzodiazepínicos e os opioides. Em relação ao mecanismo de ação, a maioria dessas drogas

provoca sedação na medida em que inibe o SNC, por meio de uma ação depressora, que reduz o metabolismo cerebral, diminuindo assim o consumo de oxigênio, o fluxo sanguíneo cerebral e, consequentemente, a pressão intracraniana. Como essa inibição ocorre em várias áreas cerebrais, além de os pacientes relaxarem e se sentirem menos tensos, as capacidades motoras e cognitivas também são afetadas. Deve-se considerar também que as doses terapêuticas são muito próximas das que causam intoxicação, podendo ocasionar graus importantes de rebaixamento de consciência (inclusive coma) e depressão ou até parada respiratória.

O metabolismo dessas drogas, na maioria dos casos, acontece no fígado, promovendo a indução enzimática, levando à tolerância e interferindo na ação de outras drogas que dependem do sistema microssomal para a sua metabolização. Assim, é importante saber se o paciente faz uso de outras drogas ou substâncias que possam afetar o ciclo corporal de um sedativo. O consumo de álcool, por exemplo, comum em nosso meio, pode causar intoxicação importante após utilização de doses habituais de drogas sedativas.

Os principais objetivos de se empregar essa classe de drogas em terapia intensiva incluem a redução da resistência à ventilação mecânica, o tratamento de distúrbios psiquiátricos ou problemas relacionados à abstinência de substâncias químicas, a facilitação do sono e a redução do metabolismo. Também se pode usar essa classe de drogas em casos mais específicos, como quando se busca induzir o coma em pacientes vítimas de trauma craniocéfálico. O Quadro 7.1 elenca outras indicações.

Quadro 7.1 – Indicações de sedação de pacientes em medicina intensiva

- Redução da ansiedade
- Redução do consumo de oxigênio
- Prevenção de lembranças de memórias desagradáveis
- Melhorar sincronismo com o ventilador
- Restringir pacientes reativos
- Tratamento de abstinência por álcool
- Durante paralisia com bloqueadores neuromusculares
- Durante a fase final da retirada da ventilação mecânica

Uma vez que o médico intensivista decide por sedar um paciente, algumas decisões importantes devem ser tomadas quanto à execução do processo. Em primeiro lugar, deve-se decidir qual a melhor via de administração para o paciente em questão, levando em consideração a urgência do procedimento, a previsão de duração da sedação, a existência de via oral possível ou acessos periféricos viáveis. Hoje em dia, as vias oral, intravenosa e intramuscular podem ser utilizadas. Sempre que possível, devemos optar pela via oral, pois permite a manutenção terapêutica em nível ambulatorial, se necessário. Nos casos de pré e pós-operatório, em que os pacientes devem permanecer em jejum, a via parenteral é mais utilizada.

O segundo passo consiste em decidir sobre o período em que a droga será utilizada. Situações simples, como exercícios fisioterápicos ou procedimentos pouco complexos como broncoscopia, introdução de cateter venoso ou arterial, biópsia de medula óssea, entre outras, demandam apenas dose única do agente. Já nos casos que demandam períodos prolongados, como uso de ventiladores mecânicos no auxílio à respiração, a infusão contínua é a melhor opção. É importante frisar que administrações contínuas dessas drogas possibilitam a obtenção de concentrações plasmáticas mais estáveis e seguras.

O próximo passo é decidir qual fármaco ou quais associações utilizar. Para compreendermos melhor as características farmacológicas dessas drogas, bem como mecanismos de ação, efeitos desejados e indesejados, contraindicações, doses, entre outras características, os agentes mais utilizados serão expostos separadamente neste capítulo.

Por fim, tomadas essas decisões e sedados os pacientes, deve-se avaliar de forma objetiva o efeito da droga sobre o paciente, a fim de ajustar a dose, avaliar a possibilidade de associação de drogas, evitar intoxicação e chegar ao nível de sedação proposto. Para esse controle e monitorização existe uma série de escalas. Dentre elas, a escala de Ramsay (Quadro 7.2) é a que melhor se correlaciona com o nível de sedação.

Quadro 7.2 – Escala de sedação de Ramsay

- Paciente desperto
 - Nível 1: paciente ansioso, agitado ou inquieto
 - Nível 2: paciente cooperativo, orientado ou tranquilo
 - Nível 3: paciente só responde a comandos
- Paciente adormecido
 - Nível 4: resposta rápida
 - Nível 5: resposta vagarosa
 - Nível 6: nenhuma resposta

Resposta a uma batida patelar leve ou estímulo sonoro alto.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos constituem um grupo de fármacos de alto índice terapêutico, com excelentes qualidades sedativas hipnóticas e ansiolíticas, associadas à ação anticonvulsivante e relaxante muscular.

Sua estrutura química básica consiste em um anel benzênico fundido a um anel diazepínico de sete membros, com quatro grupos principais substituintes que podem ser modificados sem a perda da atividade.

Os benzodiazepínicos exercem seus efeitos por meio da ocupação do receptor benzodiazepínico, receptor este que modula a ação do ácido γ -aminobutírico (GABA), o mais abundante e importante neurotransmissor inibitório do SNC. A ação inibidora do GABA é feita mediante sua interação com o respectivo receptor. O complexo formado entre o GABA e o seu receptor (GABA-R) abre o canal de cloreto, aumentando sua condução intracelular, afetando a membrana do neurônio, despolarizando-a. Acredita-se que o mecanismo pelo qual os benzodiazepínicos atuam está aliado ao aumento da afinidade do GABA por seu receptor. Outro mecanismo proposto, o mais aceito, afirma que o fármaco atua alostericamente, preparando o receptor para a interação com o GABA. Outra teoria propõe que os benzodiazepínicos atuam no plano das terminações nervosas, acarretando maior liberação do GABA.

Praticamente todos os efeitos dos benzodiazepínicos resultam de ações desses fármacos no SNC. Os mais importantes desses efeitos incluem sedação, hipnose, diminuição da ansiedade, relaxamento muscular, amnésia anterógrada e atividade anticonvulsivante. Em relação ao sistema cardiovascular, os benzodiazepínicos possuem alguns efeitos benéficos, relacionados à redução tanto da pré-carga quanto da pós-carga, em virtude da discreta ação simpatolítica. Eles diminuem o consumo de oxigênio miocárdico; porém, quando associados a doses elevadas de opioides, podem produzir uma importante depressão miocárdica, sobretudo nos pacientes que apresentam má

função ventricular. Os benzodiazepínicos produzem diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), bem como da taxa metabólica cerebral. Desta maneira, esses compostos são úteis na redução da pressão intracraniana, à condição que se evite hipotensão de maneira a garantir uma adequada pressão de perfusão cerebral.

O uso desses fármacos está diretamente relacionado com a sua farmacocinética e propriedades físicoquímicas. Quanto à farmacocinética, existem três benzodiazepínicos que são protótipos em suas classes, de acordo com seu metabolismo e depuração plasmática: curta duração – midazolam, duração intermediária – lorazepam, longa duração – diazepam (Tabela 7.1). São drogas lipofílicas com alta afinidade de ligação a proteínas (85 a 90%). Idade, sexo, indução enzimática hepática e doença renal são fatores que sabidamente influenciam a farmacocinética dos benzodiazepínicos.

Além da sedação, podem ocorrer efeitos adversos, como fadiga, tontura, aumento do tempo de reação, falta de coordenação motora, comprometimento das funções mentais e motoras, confusão e amnésia anterógrada. Outros efeitos adversos mais raros são cefaleia, visão embaçada, vertigem, náusea, vômito, desconforto epigástrico e diarreia. Em alguns pacientes, podem ocorrer dor torácica, dores articulares e incontinência. Todos os benzodiazepínicos induzem tolerância e dependência. Essa tolerância parece representar mudança em relação aos receptores, embora o mecanismo não esteja totalmente esclarecido. A dependência constitui o grande problema. A suspensão do tratamento com benzodiazepínicos depois de semanas ou meses acarreta aumento dos sintomas de ansiedade, juntamente com tremores e tonturas.

Em relação às interações medicamentosas, o uso de cimetidina e de anticoncepcionais orais inibe etapas do

metabolismo dos benzodiazepínicos. A isoniazida e a fenitoína também causam inibição, mas de maneira menos eficaz. Esses efeitos diminuem em pacientes idosos e naqueles que sofrem de doença hepática crônica. A interação com etanol pode ser especialmente grave. Tanto os benzodiazepínicos quanto o álcool são considerados substâncias psicolépticas. Portanto, o álcool pode potencializar a ação do benzodiazepínico. Acredita-se que a interação entre essas duas substâncias possa ser prejudicial para o indivíduo, pois diminui drasticamente a atividade do SNC, podendo causar acentuado comprometimento das funções psíquicas e diminuição da atividade dos sistemas cardiovascular e respiratório e, em casos extremos, levar ao coma e à morte.

Os dois principais benzodiazepínicos disponíveis para administração intravenosa no Brasil são o midazolam (Dormonid®) e o diazepam (Valium®). Ambos são dependentes do mecanismo de glicuronidação hepática para serem metabolizados e, portanto, seus efeitos são prolongados nos pacientes com insuficiência hepática. Dentre os agentes mais utilizados, o diazepam é a melhor escolha para períodos mais longos sob sedação, uma vez que sua meia-vida de eliminação é prolongada. A dose preconizada é de 0,1 a 0,2mg/kg. A administração por via parenteral é dolorosa e pode causar flebite, em especial por conta do emprego de propilenoglicol como solvente. O diazepam deve ser administrado em veias calibrosas, principalmente em casos de interrupção das convulsões, em *bolus*, que significa administração rápida em 1min. O uso prolongado pode provocar ginecomastia. O diazepam tem pKa de 3,3 a 20°C. Não é hidrossolúvel, e sim altamente lipofílico e lipossolúvel. Tem depuração plasmática de 0,2 a 0,5mL/kg e volume de distribuição de 0,7 a 1,7L/kg. É metabolizado no fígado em dois metabólitos

Tabela 7.1 – Principais propriedades dos sedativos empregados em UTI

	Dose de sedação	Dose de manutenção	Início da ação	Duração da ação	Efeitos colaterais
Diazepam	0,1 – 0,3mg/kg	Pouco usada	< 2min	15min – 1h	Flebite
Midazolam	0,01 – 0,1mg/kg	0,25 – 5µg/kg/min	< 30s	15 – 80min	Depressão respiratória
Dexmedetomidina	1µg/kg em 10min	0,2 – 0,7µg/kg/h		2 – 3h	Hipo ou hipertensão
Propofol	0,5 – 1mg/kg	20 – 70µg/kg/min	40s	5 – 10min	Hipotensão
Fentanila	0,7 – 2µg/kg	0,3 – 3µg/kg/h	30s	30 – 60min	Depressão respiratória, rigidez torácica

ativos: o n-desmetildiazepam e o e-hidroxdiazepam, os quais podem elevar os efeitos sedativos residuais de 24 para até 43h. Por via venosa, o diazepam tem início de ação muito rápido, de 30 a 60s (Quadro 7.3).

Já o midazolam é um fármaco de ação rápida e duração curta, com uma dose. É indicado para sedação de curta duração. Após administração intravenosa, observa-se rápida captação no cérebro e em outros órgãos bem perfundidos. A rápida captação é seguida de uma fase de redistribuição para tecidos menos perfundidos, sobretudo o muscular e o adiposo. Dessa forma, o início da ação ocorre cerca de 30 a 60s após uma dose intravenosa de 0,1 a 0,3mg/kg. A duração do efeito sedativo é de 15 a 30min. Além disso, o midazolam possui meia-vida de eliminação curta: cerca de 1,5 a 3h, o que se deve a esse fármaco ser rapidamente metabolizado, em grande parte por hidroxilação do grupo metila no anel imidazólico fundido, formando apenas pequenas quantidades de compostos 3-hidroxila. O composto α -hidroxilado (α -hidroximidazolam), que tem atividade biológica apreciável, é eliminado com meia-vida de 1h após conjugação com ácido glicurônico. As doses devem ser individualizadas e fracionadas até o nível desejado de sedação, dependendo do quadro clínico e da idade do paciente, bem como da administração concomitante de outros fármacos. A administração por longo tempo resulta em acúmulo do fármaco e do metabólito ativo (α -hidroximidazolam), sobretudo em pacientes obesos, com baixa concentração de albumina ou insuficiência renal. Alguns medicamentos que usam a mesma enzima para metabolismo (fentanila e propofol) aumentam a duração. Usado na dose de 25mg/h, o midazolam pode provocar hipotensão arterial (Quadro 7.4).

Além da diversidade de perfis farmacocinéticos disponíveis, outra vantagem da utilização de benzodiazepínicos é a existência de antagonista específico (flumazenil), ainda que este reverta o efeito sedativo mais facilmente que os efeitos depressores sobre a respiração. O flumazenil é um imidazobenzodiazepínico que antagoniza competitivamente a ligação e os efeitos alostéricos dos benzodiazepí-

nicos e de outros ligantes. As principais indicações do flumazenil consistem no tratamento de suspeita de dose excessiva de benzodiazepínicos e na reversão dos efeitos sedativos produzidos por benzodiazepínicos administrados durante anestesia geral ou procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos. Em geral, um total de 1mg de flumazenil administrado durante 1 a 3min é suficiente para abolir os efeitos de doses terapêuticas de benzodiazepínicos. Os pacientes com suspeita de dose excessiva de benzodiazepínicos devem responder adequadamente a uma dose de 1 a 5mg administrada durante 2 a 10min, e a ausência de resposta a 5mg de flumazenil sugere fortemente que a principal causa de sedação não é um benzodiazepínico. Após administração intravenosa, o flumazenil é eliminado quase por completo pelo metabolismo hepático a produtos inativos, com meia-vida de cerca de 1h; por conseguinte, a duração dos efeitos clínicos é curta e, em geral, esses efeitos persistem por apenas 30 a 60min. Por isso, podem ser necessários cursos adicionais do tratamento com flumazenil caso a sedação reapareça.

FENTANILA

Os opioides são todas as drogas naturais ou sintéticas com propriedades semelhantes às da morfina. A fentanila foi sintetizada em 1960 e é um opioide 100 vezes mais potente que a morfina, com efeito analgésico e que promove a sedação, por inibir a ventilação e o reflexo de tosse. Pertence ao grupo químico da fenilpiperidina e é um derivado potente desse grupo com ação mais curta. Para obter-se sedação com o uso de opioides, são necessárias altas doses dessas drogas. Seu uso vem sendo largamente difundido em muitos centros de terapia intensiva, pois proporciona maior estabilidade hemodinâmica.

A fentanila é mais utilizada por via intravenosa, mas está disponível na forma de adesivos para aplicação na pele para tratamento de dor crônica intensa ou para complemento de anestesia.

A droga se liga a proteínas plasmáticas (albumina e α_1 glicoproteína ácida) ou aos eritrócitos e se distribui, em primeiro momento, para os tecidos bem vascularizados, como pulmão, fígado, baço e rim, e, depois, para os de vascularização reduzida. Nestes, em especial os tecidos muscular e adiposo, a fentanila pode acumular-se e provocar um novo pico plasmático horas depois da última administração da última dose da droga ou mesmo depois da suspensão da infusão desta. A ligação da droga às proteínas depende muito do pH; em pH ácido, existe aumento da proporção da fração livre da droga. A fentanila é lipossolúvel, possibilitando rápida passagem através da barreira hematoencefálica ao SNC. Após sua adminis-

Quadro 7.3 – Posologia: diazepam

- Dose inicial: 0,05 – 0,3mg/kg
- Dose de manutenção: raramente usada

Quadro 7.4 – Posologia: midazolam

- Dose inicial: 0,025 – 0,35mg/kg
- Dose de manutenção: 0,03 – 0,2mg/kg (em infusão contínua)

tração por via intravenosa, tem rápido início de ação (aproximadamente 1 a 2min) e, em baixas doses, tem curta duração de efeito, sendo rapidamente metabolizada pelo fígado em metabólitos inativos.

Alguns tipos de receptores opioides foram identificados no sistema nervoso e em outros tecidos do organismo. Os receptores opioides são classificados em cinco tipos: μ (mu), κ (kappa), δ (delta), σ (sigma) e ϵ (épsilon). Quando acionados, provocam ações e efeitos adversos. Esses receptores são acoplados à proteína G e inibem a adenil ciclase; dessa forma, reduzem o conteúdo intracelular de cAMP. Isso afeta secundariamente as vias de fosforilação das proteínas e, consequentemente, a função celular. Também exerce efeitos sobre os canais iônicos por meio de um acoplamento direto com proteína G ao canal. Por esse meio, os opiáceos promovem a abertura dos canais de potássio e inibem a abertura dos canais de cálcio controlados por voltagem, sendo seus principais efeitos vistos no nível da membrana. Esses efeitos de membrana reduzem a excitabilidade neuronal e a liberação de transmissores. O efeito global, portanto, é inibitório em nível celular.

A fentanila pode ser usada associada aos benzodiazepínicos ou ao propofol, potencializando o efeito sedativo desses agentes, principalmente por sua ação sobre os receptores κ . Seu uso prolongado, porém, induz à tolerância.

Suas principais vantagens são efeito analgésico e sedativo, tempo de ação rápido, curta duração com pouco efeito hemodinâmico, elevada potência e moderada resposta hipertensiva à intubação.

A fentanila tem ainda a vantagem de possuir droga de efeito antagonista. A naloxona é o antagonista puro mais usado na prática clínica, pois pode reverter qualquer efeito opioide. Possui efeito de pico de 1 a 2min e duração de ação de 1 a 4h. Alguns autores sugerem doses de 20 a 40 μ g a cada 1 ou 2min até que se recupere o padrão fisiológico normal, sem antagonizar a analgesia. Recomenda-se titular a dose para evitar efeitos adversos graves, como dor aguda, hipertensão arterial, taquicardia, arritmias ventriculares e edema agudo de pulmão, devendo-se principalmente ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático.

Os efeitos adversos mais importantes da fentanila incluem hipotensão (atenção para pacientes hipovolêmicos; seu uso é contraindicado para pacientes em choque), depressão respiratória, retenção gástrica, náuseas, vômitos, constipação, euforia e potencialização de outros fármacos (sedativos/hipnóticos). Não devemos esquecer que todos os opioides, quando usados em altas doses, podem causar rigidez muscular. Essas drogas, quando administradas rapidamente e em altas doses, aumentam o tônus muscular,

Quadro 7.5 – Posologia: fentanila

- Dose inicial: 0,7 – 2 μ g/kg
- Dose de manutenção: 0,3 – 3 μ g/kg/h

progredindo para rigidez muscular, em particular dos músculos do abdome e do tórax, dificultando assim a ventilação. Existem relatos de que a fentanila pode causar broncoconstrição, diminuição da complacência pulmonar e aumento da resistência das vias aéreas, resultando em hipoventilação, retenção de gás carbônico e acidose respiratória. Pode também causar redução da resistência vascular sistêmica e bradicardia (Quadro 7.5).

PROPOFOL

O propofol (2,6-di-isopropilfenol), composto químico relativamente insolúvel em água, é comercializado a 1 ou 2% em emulsão leitosa branca, contendo óleo de soja a 10%, glicerol a 2,25% e 1,2% de fosfato de ovos purificados.

O propofol é um derivado alquil-fenólico que possui propriedades sedativas, antieméticas, anticonvulsivantes e hipnóticas (com características do *burst supression* do eletroencefalograma), porém não analgésicas. É mais amplamente utilizado na indução, mas também na manutenção da anestesia em adultos e crianças com mais de 3 anos de idade, bem como para a sedação de pacientes internados em UTI.

As maiores vantagens do propofol incluem rápido início e duração da ação, que lhe são característicos, juntamente com a rapidez com que os pacientes se recuperam da anestesia/sedação, mesmo após uso prolongado. Isso permite que ele seja usado em infusão contínua sem a necessidade de agente inalatório algum.

O declínio das concentrações de propofol após uma dose em *bolus* ou após o final de uma infusão pode ser descrito por um modelo tricompartmental aberto. A primeira fase caracteriza-se por uma distribuição muito rápida (meia-vida de 2 a 4min), seguida de rápida eliminação (meia-vida de 30 a 60min) e uma fase final mais lenta, representativa da redistribuição do propofol por tecidos pouco perfundidos.

O propofol é amplamente distribuído e rapidamente eliminado do corpo (depuração total de 1,5 a 2L/min). Essa meia-vida curta de eliminação é secundária a uma alta taxa de *clearance* que excede o fluxo sanguíneo hepático e sugere que outros locais podem estar envolvidos na eliminação da droga, como rins e pulmões. Sua metabolização forma conjugados inativos de propofol e seu químol correspondente, os quais são excretados na urina.

Em caso de hepatopatia, sua meia-vida de eliminação apresenta-se discretamente elevada; em caso de doenças renais, sua farmacocinética pouco se altera.

O propofol é um depressor global do SNC e seus mecanismos de ação são múltiplos, alguns dos quais ainda não completamente elucidados. Ele potencializa a ação inibitória central do GABA em seu receptor tipo A, interagindo com o complexo ionóforo do receptor GABA, aumentando a condutância do cloreto e levando à hiperpolarização neuronal. Além disso, deprime a transmissão excitatória, inibindo o subtipo NMDA do receptor do glutamato, possivelmente por meio de modulação alostérica do canal, e ainda modula o influxo de cálcio através dos canais lentos de cálcio e a inibição dos canais de sódio dependentes da voltagem.

Sua ação no SNC causa diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e do consumo metabólico de oxigênio.

No sistema respiratório, tem ação depressora dose-dependente, potencializada pela administração concomitante de opioides.

No sistema cardiovascular, o propofol, com doses de indução, diminui a pressão arterial sistólica e diastólica, o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica. Esse comprometimento hemodinâmico pode diminuir também a pressão de perfusão cerebral. Assim, pacientes que respondem com excessiva redução na pressão arterial após a administração de propofol devem ser tratados com infusão de volume.

A infusão contínua de altas doses de propofol pode gerar uma série de eventos adversos, geralmente de evolução fatal, conhecida como síndrome da infusão de propofol (SIP). As alterações clínicas e laboratoriais relacionadas com a síndrome são falência cardíaca, distúrbios cardíacos, acidose metabólica, hipertrigliceridemia, rabdomiólise e insuficiência renal. Também ocorre infiltração de gordura no fígado, nos pulmões e em outros órgãos.

As doses citadas na literatura como desencadeadoras da SIP são maiores que 5mg/kg/h por período superior a 48h. Recentemente, o uso concomitante de corticosteroides ou de aminas vasoativas com o propofol também tem sido implicado como fator predisponente. Os elevados níveis de catecolaminas têm sido relacionados com a disfunção ventricular que ocorreu em alguns casos.

O tratamento da SIP inclui suspensão imediata do fármaco e medidas de suporte e diálise que, quando não realizadas, podem gerar mortalidade de 100%.

O propofol pode ser utilizado no traumatismo craniano, desde que mantida a pressão de perfusão cerebral (>60mmHg), para uma redução da pressão intracraniana inferior a 10mmHg. Após cirurgia cardíaca, mostra-se interessante na sedação por curta duração para manutenção da assistência ventilatória. A frequência cardíaca pode ser reduzida por conta da inibição do barorreflexo, condição vantajosa em pacientes coronariopatas.

Outras indicações para o uso do propofol incluem redução do espasmo tetânico, broncodilatação em pacientes pneumopatas, tratamento do estado de mal epilético refratário a outros medicamentos, cardioversão e redução de náuseas, vômitos e prurido.

O propofol é uma droga de aplicação segura em pacientes suscetíveis à hipotermia maligna.

Embora o propofol tenha sido usado com sucesso para sedação de crianças na UTI, há relatos de sequelas neurológicas após a sua interrupção e de acidose metabólica durante a infusão, na vigência de infecção das vias aéreas superiores. O propofol pode induzir hiperlipidemia quando infundido por tempo prolongado e em doses elevadas. Existem relatos de casos de pancreatite aguda associados ao seu uso.

O propofol não deve ser utilizado para sedação em crianças com menos de 3 anos de idade com infecção grave do trato respiratório, recebendo tratamento intensivo, nem para sedação de crianças de todas as idades com difteria ou epiglote, recebendo tratamento intensivo.

Seu uso deve ser avaliado com cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca, respiratória, renal ou hepática; pacientes hipovolêmicos ou debilitados; pacientes epiléticos, pelo risco de convulsão; pacientes com disfunções no metabolismo de gordura e em outras condições que requeiram cautela na utilização de emulsões lipídicas; e, particularmente, pacientes que tenham predisposição à deficiência de zinco, como aqueles com queimaduras, diarreia e/ou sepse, devendo-se considerar a necessidade de zinco suplementar durante a administração prolongada do propofol (Quadro 7.6).

978-85-7288-950-6

Quadro 7.6 – Posologia: propofol

- Dose de indução (adultos): 20 – 25mg/kg. Recomenda-se a titulação da droga – aproximadamente 4mL (40mg a cada 10s em pacientes saudáveis) até que se alcancem os efeitos desejáveis
- Dose de manutenção: 3 – 9mg/kg/h

DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina é um agonista α_2 adrenérgico, altamente seletivo, utilizado para sedação. Tem ação sedativa, hipnótica, ansiolítica e analgésica, reduzindo a atividade simpática. Tem ação evidente em cerca de 6min, com duração desse efeito de menos de 10min e meia-vida de cerca de 2h, permitindo ao paciente um despertar rápido,

Quadro 7.7 – Posologia: dexmedetomidina

- Dose de ataque: 1µg/kg, IV, em 10 a 20min
- Dose de manutenção: em sequência com 0,2 – 0,7µg/kg/h, IV (*infusão contínua*)

atendendo a ordens com facilidade. Não produz depressão respiratória significativa e, por isso, é muito utilizado em pacientes propensos à depressão respiratória induzida por drogas (por exemplo, pacientes com apneia do sono ou doença pulmonar obstrutiva crônica), principalmente se estes estão sendo desmamados da ventilação mecânica.

As propriedades sedativas são facilitadas por inibição descendente a partir do *locus ceruleus* no SNC, com liberação de norepinefrina, e os efeitos analgésicos podem ocorrer pela ativação dos receptores α_2 , acentuando a ação de opioides. A maioria dos estudos envolvendo dexmedetomidina avaliou pacientes na UTI pós-operatória e demonstrou eficácia na sedação de curto prazo.

A injeção em *bolus* inicial está associada à hipertensão e bradicardia por estímulo de receptores α_{2B} e efeito vasoconstritor. Com a infusão contínua, ocorre hipotensão secundária à vasodilatação por efeito simpatolítico central e diminuição de norepinefrina. O efeito simpatolítico pode ser benéfico, por reduzir a taquicardia e a hipertensão arterial, ou indesejável, por causar hipotensão e bradicardia, em especial na presença de hipovolemia e tônus adrenérgico exacerbado. A bradicardia pode ser grave também em pacientes acima de 65 anos e na presença de bloqueio cardíaco avançado. Outras complicações são bloqueio cardíaco, parada sinusal e fibrilação atrial. Há risco de agitação e “rebote simpático” após a suspensão da droga. Para minimizar esse risco, as infusões de dexmedetomidina não devem ser continuadas por mais de 24h e a dose deve ser reduzida em pacientes portadores de disfunção hepática grave.

Estudos mostraram que a administração precoce de dexmedetomidina reduziu drasticamente a mortalidade e a resposta de citocinas em camundongos expostos à endotoxina, melhorando a sobrevivência destes quando submetidos à sepse experimental. Muito provavelmente, isso se deve à regulação de mediadores pró-inflamatórios, em virtude dos efeitos simpatolíticos da droga. Assim, os autores sugerem que os simpatolíticos podem ser sedativos adju-

vantes muito úteis no tratamento preventivo de pacientes com alto risco de desenvolver sepse. No entanto, estudos recentes descartam uma interação colinérgica entre o nervo vago e o sistema imunológico (Quadro 7.7).

LEITURA COMPLEMENTAR

- ANVISA. Bulário eletrônico (2006). Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/bularioeletronico>. Acesso em: 22 de março de 2011.
- BARBOSA, F. T. Síndrome de infusão do propofol. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 57, n. 5, p. 539-542, 2007.
- BARR, J. et al. A double-blind, randomized comparison of IV lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology*, v. 95, p. 286-298, 2001.
- BARRETO, S. S. M.; VIERA, S. R. R.; PINHEIRO, C. T. S. *Rotinas em Terapia Intensiva*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- BENSEÑOR, F. E. M.; CICARELLI, D. D. Sedação e analgesia em terapia intensiva. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 53, n. 5, p. 680-693, 2003.
- BENSEÑOR, F. E. M.; CICARELLI, D. D.; VIEIRA, J. E. Sedação pós-operatória na unidade de apoio cirúrgico do Hospital das Clínicas de São Paulo: estudo retrospectivo. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 54, n. 3, p. 391-398, 2004.
- GOMMERS, D.; BAKKER, J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Critical Care*, v. 12, suppl. 3, p. S4, 2008.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002.
- GUIMARÃES, H. P.; FALCÃO, L. F. R.; ORLANDO, J. M. C. *Guia Prático de UTI*. São Paulo: Atheneu, 2008.
- JACKSON, D. L. et al. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Critical Care*, v. 14, p. R59, 2010.
- KATZUNG, G. B. *Farmacologia Básica & Clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005.
- MARINO, P. L. *Compêndio de UTI*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- McKEAGE, K.; PERRY, C. M. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*, v. 17, p. 235-272, 2003.
- NSEIR, S. et al. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Critical Care*, v. 14, p. R30, 2010.
- RANG, H. P. et al. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- SAKATA, R. K. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 60, n. 6, p. 648-658, 2010.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006.
- SLULLITEL, A.; SOUZA, A. M. Analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular em UTI. *Medicina*, v. 31, p. 507-516, 2008.
- VERM, R. M.; HELL, J.; GROUNDS, G. M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care*, v. 4, p. 302-308, 2000.

Analgesia no Paciente Crítico

João Pedro Lins Mendes de Carvalho ♦
Giuliana Chiacchio Vasconcelos Dias Ferraz ♦
Luciano Campos Aguiar ♦ Paula Veriato Zenaide ♦
Caio Cezar Andrade Veiga ♦ Marcel Leal Ribeiro ♦
Dimitri Gusmão Flôres

INTRODUÇÃO

A dor é a causa mais frequente de procura dos serviços de emergência e o sintoma mais referido na prática médica. No ambiente de terapia intensiva não é diferente. No entanto, não se trata de um problema de fácil solução. Pesquisas indicam que menos da metade dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) têm controle adequado da dor. O controle da dor deve ser considerado uma das prioridades durante o atendimento, visto ser obrigação do médico aliviar o sofrimento humano.

Na UTI, o controle da dor é fundamental para a estabilização do paciente e redução do tempo de internamento (assim como do tempo de ventilação mecânica e nutrição enteral), diminuindo o risco de complicações e melhorando a qualidade do tratamento.

Este capítulo se propõe a realizar uma breve revisão acerca dos processos fisiológicos da dor, sua avaliação e monitorização, repercussões sistêmicas do quadro algico e das drogas mais usadas em UTI, com a finalidade de promover analgesia e, assim, melhores condições para a recuperação do paciente internado.

FISIOLOGIA DA NOCICEPÇÃO

Segundo a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor é definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que é associada inicialmente à lesão tecidual ou é descrita em termos desta lesão, ou

ambos”. Trata-se de um fenômeno complexo, englobando tanto componentes discriminativo-sensoriais quanto afetivo-motivacionais.

O dano tecidual inicia a liberação de mediadores locais, como bradicinina, substância P, prostaglandinas e potássio, os quais elevam a capacidade de nocicepção e facilitam a comunicação de sensações dolorosas para o sistema nervoso central (SNC). Há também liberação de histamina e serotonina, o que resulta no aumento de sensibilidade dolorosa nas áreas vizinhas ao local da lesão inicial.

O processamento do estímulo algico em nível cortical depende de projeções espinotalâmicas e trigeminotalâmicas nos núcleos ventrais posterolateral e posteromedial, respectivamente. Ambos participam das vias sensitivas e projetam fibras para o córtex do giro pós-central (por intermédio das vias tálamo-corticais), onde se localiza a área somestésica. Tal fenômeno resulta em percepção da qualidade da dor, localização do estímulo doloroso, intensidade da dor e sua duração.

Pacientes com neuropatias ou miopatias secundárias ao uso de drogas (como corticosteroides, ciclosporina e bloqueadores neuromusculares não despolarizantes) podem desenvolver dor crônica com risco de exacerbação caso sejam acometidos por doenças graves e necessitem de um ambiente de terapia intensiva. Os mecanismos são similares aos citados anteriormente.

As respostas afetivo-motivacionais ao estímulo doloroso incluem atenção e alerta, reflexos somáticos e autonômicos, respostas endócrinas e alterações emocionais e

de humor. São estas as responsáveis pela natureza “não prazerosa” do estímulo doloroso. As áreas corticais envolvidas nessas respostas incluem o giro do cíngulo e a ínsula.

Em relação ao tempo de duração, a dor pode ser:

- **Aguda:** mais frequente no cenário cirúrgico e do trauma; refere-se à dor de curta duração e que deve se resolver em pouco tempo, com o reparo dos tecidos ou a retirada do estímulo nociceptivo.
- **Crônica:** dor persistente por, pelo menos, um ano além do curso usual de uma doença aguda ou além de um tempo razoável para a cura da lesão.

Em relação ao seu mecanismo, será enfatizada a dor de caráter nociceptivo. Sobre os mecanismos da dor referida e neuropática, orientamos o estudo em livros específicos.

A dor nociceptiva é aquela associada à descarga de nociceptores cuja trajetória do estímulo segue do local de injúria ou dano tecidual ao córtex via trato espinotalâmico. Tendo em vista o estímulo algíco, vários outros estados de dor podem desenvolver-se devido a alterações na sensibilidade de nociceptores aferentes primários na vizinhança do local do estímulo ou dos neurônios nociceptivos centrais. Daí surge o conceito de hiperalgesia: é facilmente localizada.

As causas de dor em UTI são as mais variadas: lesões cirúrgicas, traumas, procedimentos como banho no leito, curativo, punções e a presença de cateteres, sondas, drenos, tubo traqueal e demais aparatos de monitorização invasiva. É importante levar em consideração a dor ocasionada pela passagem desses últimos caso não se tenha feito uma correta anestesia.

Mesmo diante desse quadro, pode-se dizer que o controle da dor na UTI é, muitas vezes, inadequado.

O objetivo primário da analgesia é proporcionar conforto ao paciente e, assim, atenuar respostas fisiológicas potencialmente deletérias à dor, como hipermetabolismo, aumento do consumo de oxigênio, hipercoagulabilidade e alterações na resposta imune. A analgesia adequada, portanto, proporciona benefícios tanto paliativos quanto terapêuticos. Outros efeitos sistêmicos da dor estão descritos no Quadro 8.1.

AVALIAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DA DOR

A avaliação da dor é uma tarefa difícil, por se tratar de uma quantificação subjetiva e influenciada por fatores

Quadro 8.1 – Efeitos sistêmicos da dor, decorrentes da liberação de catecolaminas e hormônios que vão levar a um estado hiperadrenérgico

- Alterações cardiovasculares:
- Taquicardia
 - Aumento do volume sistólico
 - Vasoconstrição periférica
 - Aumento do débito cardíaco
 - Aumento da pressão arterial
 - Aumento do consumo de oxigênio (podendo causar isquemia)
- Taquipneia
- Retenção hídrica (aumento no tônus do esfíncter vesical)
- Aumento do metabolismo:
- Elevação da glicemia
 - Maior catabolismo proteico
 - Maior consumo calórico
- Alterações na coagulação
- Redução da resposta imune
- Redução do tônus simpático, retardando o esvaziamento gástrico, provocando:
- Náuseas e vômitos
 - Íleo paralítico
- Alterações no sono, gerando:
- Maior desgaste físico
 - Fadiga
 - Menor motivação para cooperar com o tratamento

Dor torácica ou abdominal dificulta a respiração profunda e reduz a eliminação de secreções do trato respiratório, podendo ocasionar atelectasias ou infecções respiratórias.

intrínsecos ao paciente (fisiológicos, emocionais, culturais). Na UTI, essa avaliação é ainda mais complicada, porém imprescindível, visto que a presença ou não de dor influencia diretamente a evolução e melhora do paciente, como dito anteriormente. A maior dificuldade encontrada refere-se ao alto grau de morbidade dos pacientes e à difícil comunicação entre eles e os profissionais de saúde. No entanto, o padrão ouro para a monitorização da dor é a autoavaliação por parte do paciente. Sempre que possível, ele deve ser questionado, mediante o uso de escalas e outros métodos diretos. Tais escalas exigem um mínimo de treinamento e conhecimento por parte da equipe de profissionais para a sua correta aplicação e avaliação e, como será discutido mais adiante, são a base fundamental para avaliar a intensidade da dor, iniciar e monitorar o tratamento farmacológico. Esse controle deve ser feito de forma sistemática e contínua, a fim de evitar ao máximo uma situação incômoda ao doente. O modelo ideal para a prevenção da dor é a checagem a cada 4h (duas vezes por turno), para garantir um período pleno de descanso e tranquilidade ao paciente.

Existem diferentes escalas de quantificação e qualificação da dor. Seu uso varia para pacientes lúcidos e comunicativos; com sedação leve e dificuldade de comunicação; em coma ou sedação profunda. A escolha do método de avaliação depende do profissional ou da instituição; o mais importante é, após a escolha, sua aplicação plena e periódica para facilitar a identificação e o tratamento, para alívio dos sintomas.

Avaliação de pacientes lúcidos e comunicativos

Os pacientes capazes de se comunicar são, em geral, os mais fáceis para se realizar a avaliação do quadro algico. Nesses casos, é possível utilizar todas as características semiológicas da dor: localização, irradiação, qualidade ou caráter, intensidade, duração, evolução, relação com funções orgânicas, fatores desencadeantes ou agravantes, fatores atenuantes (assim como tempo de atenuação) e manifestações concomitantes.

A maior ênfase, no entanto, é na intensidade da dor, pois a sua magnitude é que vai influenciar as escolhas terapêuticas e sua manutenção. Para isso, algumas escalas são utilizadas, como:

- Escala descritiva verbal (EDV).
- Escala numérica verbal (ENV).
- Escala visual analógica (EVA).

Seja qual for o meio escolhido pelo profissional, o mais importante é questionar o paciente de forma clara, instruí-lo a respeito do método de avaliação, certificar-se de que o paciente entendeu o que está sendo perguntado (repetir se necessário) e aguardar o tempo necessário para o seu julgamento correto.

A EDV consiste em pedir ao paciente que qualifique a dor como 0 = sem dor; 1 = dor leve; 2 = dor moderada; 3 = dor intensa. Alguns autores aceitam ainda mais um grau (4 = dor insuportável); outros, mais dois graus (4 = dor muito intensa e 5 = dor insuportável). Essa escala é a mais subjetiva e contém poucas opções para o paciente, sendo, portanto, pouco sensível como instrumento de avaliação.

Na ENV, o paciente avalia a intensidade da dor em uma escala de 0 a 10, sendo 0 a ausência de dor e 10 a pior dor imaginável. Essa escala exige maior grau de compreensão do paciente; no entanto, é mais sensível na avaliação e, por isso, considerada padrão ouro na monitorização da dor. É a escala mais utilizada na maioria dos centros de saúde.

A EVA é bastante semelhante à ENV. Consiste em mostrar uma reta de 10cm ao paciente onde, em uma das extremidades, está o 0 (sem dor) e, na outra, está o 10 (pior dor imaginável), e pedir ao paciente para indicar na reta a intensidade da dor (Fig. 8.1). Mede-se então a distância em relação ao início da reta e obtém-se um valor quantitativo. A correspondência da EDV com a ENV e a EVA seria: ausência de dor = 0; dor leve = 1 a 3; dor moderada = 4 a 6; dor intensa = 7 a 10.

O nível aceitável de dor sem uso de analgésicos de qualquer classe seria de até 1 na EDV e de 0 a 3 na ENV e EVA. Qualquer valor igual a 2 na EDV ou maior que 3 na ENV ou EVA é inaceitável, exigindo a adoção de uma conduta terapêutica farmacológica.

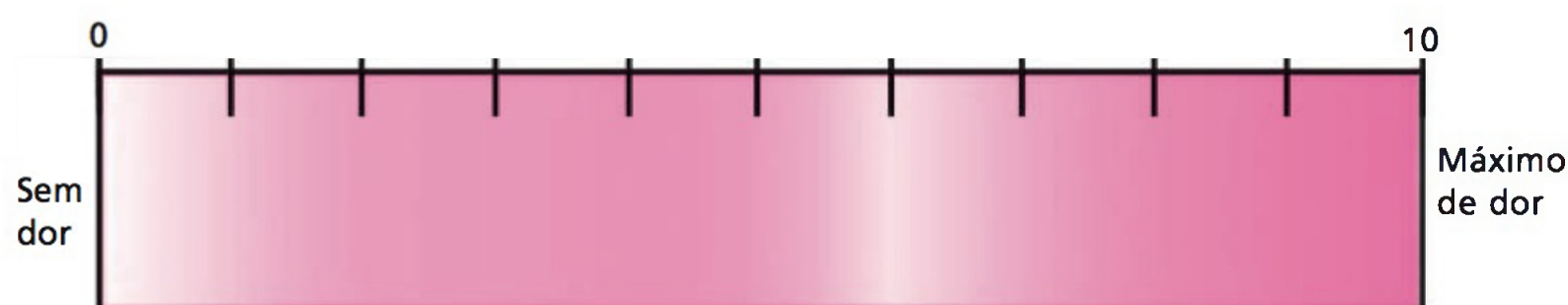


Figura 8.1 – Escala visual analógica para medir a dor. Adaptada de Santos et al.¹.

Avaliação de pacientes com sedação leve ou impossibilitados de comunicar-se

Nesses casos, a escala mais utilizada é a EVA; no entanto, deve-se perguntar de forma clara e certificar-se de que o paciente está atento ao que está sendo perguntado. O paciente pode se comunicar por meio de movimentos com os membros superiores e os dedos ou com simples olhares ou movimentos de cabeça. O avaliador deve estar atento a qualquer sinal corporal para a classificação da dor. É interessante também o estabelecimento de códigos, como fechar os olhos quando o avaliador apontar o nível da dor na escala ou outros artifícios que facilitem a comunicação não verbal entre médico e paciente. Os níveis aceitáveis de dor são os mesmos descritos anteriormente.

Avaliação de pacientes não comunicativos ou em sedação profunda

Esses são os casos de mais difícil avaliação; no entanto, não se deve esquecer que os pacientes em coma sentem dor e precisam ser igualmente tratados. Para isso, utiliza-se de meios indiretos de avaliação, escalas específicas e até do auxílio da família.

Os métodos anteriormente descritos não podem ser aplicados nesses casos por conta da incapacidade de comunicação desses pacientes. Por isso, foram desenvolvidos outros meios de avaliação, sendo a escala comportamental

ou *Behavioral Pain Scale* (BPS) o mais utilizado atualmente. Essa escala leva em consideração a expressão facial, os movimentos do corpo, a tensão muscular e a sincronia com a ventilação mecânica (Quadro 8.2). Seu escore varia de 3 a 12, sendo 6 ou mais inaceitável. A expressão facial é o que melhor indica dor; sinais como careta, testa franzida, pálpebras cerradas apertadas e nariz franzido devem ser cuidadosamente avaliados. Recomenda-se que se observe o paciente por cerca de 1min a fim de analisar de forma correta o seu comportamento.

Existem ainda outras escalas menos utilizadas, como a Escala de Campbell, a *Critical-Care Pain Observation Tool* (CPOT) e a *Pain Assessment, Intervention and Notation* (PAIN). Essas escalas, no entanto, ainda necessitam de testes de validação para confirmar sua eficácia.

Outro meio de se identificar desconforto no paciente é o uso de analgésicos de modo empírico. Como descrito anteriormente, a dor causa uma série de efeitos sistêmicos. Uma das técnicas usadas para se desconfiar da dor do paciente é a presença desses sinais, sendo a taquicardia e a hipertensão arterial os mais sensíveis. Embora esses sinais não sejam específicos, em particular nos pacientes críticos, a sua erradicação por meio de analgésicos sugere fortemente a sua origem algica. Para isso, deve-se administrar analgésicos de primeira linha em doses baixas e monitorizar a evolução dos sinais preexistentes.

Em certas ocasiões, os familiares auxiliam bastante na identificação da dor, pelo fato de conhecerem melhor o paciente e suas expressões faciais. Como se trata de uma situação de difícil detecção, essa ajuda muitas vezes é útil, devendo-se sempre lembrar que o fator emocional influencia muito nessas ocasiões, diminuindo a sensibilidade e

Quadro 8.2 – Escala comportamental ou *Behavioral Pain Scale* (BPS), usada para avaliar pacientes sedados

- Expressão facial
 - Relaxada: 1
 - Parcialmente tensa: 2
 - Totalmente tensa: 3
 - Fazendo careta: 4
- Movimentos dos membros superiores
 - Relaxado: 1
 - Parcialmente flexionado: 2
 - Totalmente flexionado: 3
 - Totalmente contraído: 4
- Ventilação mecânica
 - Tolerando movimentos: 1
 - Tossindo, mas tolerando durante a maior parte do tempo: 2
 - Lutando contra ventilador: 3
 - Impossibilidade de controle do ventilador: 4

Adaptado de Sakata².

especificidade do método. Vale ressaltar que é responsabilidade do médico a prescrição ou não de medicamentos com base nessas informações.

Nos casos em que há sedação profunda e o paciente não é responsivo a nenhum estímulo, todos esses métodos falham e recomenda-se tratamento empírico.

Avaliação de crianças

Em crianças, muitas vezes, utiliza-se a escala de faces de Wong-Baker, que nada mais é que a EDV ilustrada para facilitar a classificação pela criança (Fig. 8.2). Os valores e seus significados são: 0 = sem dor, 2 = dor leve; 4 = dor moderada; 6 = dor intensa; 8 = dor muito intensa; 10 = dor insuportável. Os valores aceitáveis são até 2; acima disso, é necessário tratamento farmacológico.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A farmacoterapia analgésica pode reduzir a nocicepção por meio de três mecanismos distintos:

- Inibição da produção local de mediadores de dor (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais).
- Bloqueio do impulso nervoso à medula espinhal (por exemplo, bloqueio nervoso periférico).
- Percepção alterada da dor no SNC (por exemplo, opioides e paracetamol).

Como guia prático para a definição dos analgésicos de uso contínuo mais apropriados para o paciente crítico, a Society of Critical Care Medicine (SCCM) faz a seguinte recomendação:

- Fentanila ou morfina podem ser administradas em pacientes que requerem analgesia parenteral contínua.
- A fentanila promove um quadro de analgesia mais rápido.
- Para pacientes com insuficiência renal ou instabilidade hemodinâmica, recomenda-se o uso de fentanila em vez de morfina.

É importante salientar que nem todos os analgésicos são indicados para pacientes críticos. As drogas mais utilizadas em UTI serão descritas detalhadamente neste capítulo.

Opioides

Os opioides são a base para a analgesia do paciente em UTI. Eles atuam seletivamente sobre os neurônios que transmitem e modulam a nocicepção, deixando intactas outras modalidades sensoriais e motoras. A analgesia dos opioides é mediada por uma interação complexa entre os principais receptores, mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), que são encontrados no cérebro, na medula espinhal e em tecidos periféricos. Basicamente, a ligação de um opioide com o seu receptor promove a inibição do segundo mensageiro, altera o transporte do cálcio na membrana celular e atua pré-sináptica, impedindo a liberação do neurotransmissor.

Os opioides podem ser classificados como naturais (morfina, codeína), semissintéticos (buprenorfina, heroína) e sintéticos (fentanila, remifentanila, metadona). Do ponto de vista funcional, podem ser agonistas (morfina, codeína, fentanila, remifentanila, metadona), agonistas parciais (buprenorfina) ou antagonistas (naloxona). Os agonistas apresentam ações farmacodinâmicas semelhantes que incluem, além da analgesia, sedação, sonolência, inconsciência e supressão da resposta vegetativa e endócrina ao estresse, cuja intensidade é dependente da dose, do estado físico do paciente e da associação com outros depressores do SNC. Além disso, há os efeitos secundários associados aos opioides, que podem ser respiratórios (depressão respiratória, efeito antitussígeno), hemodinâmicos (hipotensão arterial ou bradicardia vagal mediada), centrais (miose, alucinações), gastrointestinais (obstipação, náuseas, vômitos, cólica biliar), neuromusculares (rigidez), geniturinários (retenção urinária) ou secundários à liberação de histamina (prurido, hipotensão arterial).

Outra característica importante dessa classe de analgésicos é o desenvolvimento de tolerância. Isso se reflete na necessidade de aumento da dose, já que, com o tempo, o opioide perde sua eficácia. Outra propriedade farmacológica relevante é a dependência física e psicológica responsável pela síndrome da abstinência, que ocorre quando a administração da droga é interrompida repentinamente.



Figura 8.2 – Escala de faces de Wong-Baker, utilizada na avaliação de dor em crianças.

Essa síndrome caracteriza-se por midríase, rinorreia, pilo-ereção, taquicardia, hipertensão arterial, vômitos, taquipneia, agitação, irritabilidade, hiperalgesia e ansiedade.

Dessa forma, a escolha do melhor fármaco e do regime de dosagem para um determinado paciente depende de fatores como farmacocinética e características físico-químicas de um opioide, efeito sedativo concomitante, efeitos adversos reais ou potenciais e desenvolvimento de tolerância. A morfina e a fentanila são os dois opioides mais utilizados na analgesia do paciente grave de UTI, mas também a remifentanila tem surgido como uma droga nova e potente, com propriedades únicas. A seguir, serão descritos esses e outros opioides utilizados no contexto da terapia intensiva.

Morfina

A morfina, alcaloide derivado do ópio descoberto em 1804 por F. W. Sertürner, é o opioide protótipo mais hidrofílico e continua a ser amplamente utilizado em UTI. Pode ser administrado por via oral, intramuscular, parenteral, epidural ou subaracnoide. Sua ação analgésica inicia-se rapidamente e atinge pico máximo de efeito entre 1 e 2h após a administração. Possui meia-vida de eliminação entre 3 e 5h.

A morfina é metabolizada principalmente no fígado, pela enzima UDP-glucuronosil-transferase 2B7 (UGT2B7), dando origem a três compostos metabolicamente ativos: morfina-3-glicuronídeo (M3G), morfina-6-glicuronídeo (M6G) e normorfina. O primeiro é produzido em maior quantidade e tem propriedades neuroexcitatórias, com diminuição do limiar da dor, mas inativo como analgésico. Já o M6G é o composto com propriedades mais próximas às da morfina e compartilha a ação estimuladora do receptor μ , com consequentes efeitos potentes de analgesia (tendo cerca de 20 a 40 vezes a atividade da morfina). Como efeitos indesejados, pode ocasionar depressão respiratória, euforia, bradicardia, prurido, miose, náusea, vômitos e inibição da motilidade gástrica. A normorfina possui efeito neurotóxico e é encontrada em pequena quantidade após administração por via parenteral, diferentemente da administração por via oral, em que fica disponível em grande quantidade.

Recentemente, surgiram possíveis explicações para as variações nas taxas de produção desses metabólitos. Estudos sugerem que a variação individual teria relação com mutações que causam polimorfismos na UGT2B7, além de questões hormonais para explicar maior formação de M6G em mulheres idosas que em homens idosos. Existem também algumas diferenças entre etnias: ameríndios formam menos metabólitos que caucasianos, por exemplo.

Após a conjugação hepática a metabólitos glicuronídeos, a eliminação renal ocorre em até 24h. A excreção dos metabólitos se dá, principalmente, por via urinária, já que a porção de glicuronídeos oriunda da circulação êntero-hepática, eliminada com a bile, representa uma quantidade bastante pequena. Pacientes com insuficiência renal ou idosos com certo nível de comprometimento renal (*clearance* de creatinina inferior a 30mL/min) merecem maior atenção devido à possibilidade de sedação excessiva e de depressão respiratória, além de outros efeitos colaterais.

A morfina pode causar efeitos colaterais graves para pacientes internados em UTI, como depressão respiratória por ação em receptores no tronco cerebral e supressão do reflexo de tosse – que, aliado à diminuição do tônus do esfíncter esofágico inferior, possibilita a ocorrência de regurgitação e pneumonia por aspiração. Náuseas e vômitos são efeitos colaterais frequentes, independentemente da via de administração, e incomodam bastante os pacientes.

A tolerância produzida pelo uso da morfina é um problema grave. Ocorre hiperexcitabilidade das células do corno dorsal da medula, semelhante ao que se dá para a transmissão do estímulo doloroso, o que faz com que doses cada vez maiores sejam necessárias para o controle da dor.

O êxito do tratamento da dor requer analgesia adequada sem efeitos adversos excessivos. A dose de morfina necessária para produzir analgesia varia de acordo com tolerância, metabolismo, massa corporal, idade e capacidade excretora do indivíduo. De modo geral, recomenda-se infusão intravenosa intermitente em *bolus* de 0,01 a 0,15mg/kg a cada 1 a 2h e infusão intravenosa contínua de doses de 0,07 a 0,5mg/kg/h. As doses devem ser tituladas para o efeito desejado e os pacientes cuidadosamente monitorizados para identificação precoce de efeitos adversos associados.

Fentanila

A fentanila é um opioide sintético agonista do receptor μ que possui potência 100 vezes maior que a morfina. É um fármaco muito utilizado no contexto da terapia intensiva, tanto por possibilitar analgesia mais rápida (1 a 5min) quanto por ter efeito de curta duração (30 a 60min) após administração de pequenas doses.

Essas características são resultado da elevada lipofili- cidade da fentanila, que possibilita melhor penetração na barreira hematoencefálica e rápida redistribuição para compartimentos periféricos. No entanto, esse maior volume de distribuição da droga aumenta os riscos de acumulação (principalmente no tecido adiposo) e de recuperação tardia após administração prolongada, podendo resultar

em sedação prolongada e no desenvolvimento de rápida tolerância. Dessa forma, com doses maiores ou infusões prolongadas, os efeitos dessa droga tornam-se persistentes e a duração de suas ações assemelha-se à dos opioides de ação mais longa. O metabolismo dessa droga ocorre quase exclusivamente no fígado, produzindo metabólitos inativos que são excretados pela urina e pela bile. Sua meia-vida de eliminação varia de 3 a 4h.

Na UTI, a fentanila é o opioide mais indicado quando se pretende rápido início de ação, como em situações agudas de dor com ou sem agitação associada. Além disso, é o fármaco preferido para analgesia em casos de instabilidade hemodinâmica, pois proporciona menor liberação de histamina, o que confere acentuado grau de estabilidade cardiovascular. Pode ainda reduzir o débito cardíaco por diminuir a frequência cardíaca e, assim, representar uma vantagem em pacientes nos quais se objetive bloqueio do estresse e da resposta vasopressora. Por não apresentar metabólitos ativos, é também o mais indicado em pacientes com insuficiência renal. É ainda o fármaco preferencialmente utilizado no esquema de sedação de pacientes sob ventilação mecânica.

De acordo com as diretrizes da *SCCM*, a fentanila deve ser administrada no paciente crítico em *bolus*, por via intravenosa, de 0,35 a 1,5µg/kg a cada 30 a 60min ou por infusão intravenosa contínua de 0,7 a 10µg/kg/h. As doses devem ser tituladas para o efeito desejado e os pacientes cuidadosamente monitorizados. Há a possibilidade de se administrar essa droga em baixa concentração, por meio de um cateter no espaço intratecal ou peridural, de forma contínua ou em *bolus*. Essa técnica é indicada para o controle de dores torácicas, abdominais e de membros inferiores. A fentanila transdérmica não é recomendada para o tratamento da dor aguda em pacientes criticamente enfermos porque o pico de ação da droga por esse sistema varia de 12 a 24h após a aplicação.

O efeito adverso mais temido desse opioide é a rigidez da parede torácica, que está relacionada com a dose administrada (> 5µg/kg) e a velocidade de infusão. Esse efeito pode ser antagonizado com a infusão de relaxante muscular e naloxona. A fentanila pode causar outros efeitos comuns aos agonistas do μ , como náuseas, vômitos, depressão da motilidade intestinal e retenção urinária. Bradicardia, hipotensão ocasional, depressão respiratória e desenvolvimento de tolerância são mais comuns quando se utilizam altas doses desse analgésico.

Remifentanila

A remifentanila é um opioide sintético de ação ultracurta que atua como agonista seletivo de receptor μ , com potência semelhante à fentanila. É um fármaco relativamente

novo que tem ganhado importância no contexto da analgesia do paciente crítico em virtude de seu perfil farmacocinético único entre os opioides.

A remifentanila tem rápido início de ação e rápida recuperação. Os efeitos analgésicos começam após 1min, alcançando rapidamente níveis plasmáticos estáveis, e sua ação pode cessar entre 3 e 10min após a interrupção da infusão, independentemente da duração. Sua meia-vida de eliminação é curta (entre 10 e 20min), pois, diferentemente dos outros opioides, sua eliminação não depende do metabolismo hepático ou renal. A remifentanila é metabolizada por esterases não específicas do sangue e dos tecidos e apresenta pequeno volume de distribuição. Seu metabólito principal é excretado pelos rins, sendo cerca de 2.000 a 4.000 vezes menos potente que a remifentanila.

Dessa forma, suas propriedades farmacocinéticas tornam esse fármaco uma boa alternativa para analgesia e sedação em UTI, sobretudo em situações nas quais seja importante uma rápida reversão dos efeitos. A remifentanila pode ser usada em pacientes que necessitem de avaliação neurológica frequente e em doentes com comprometimento da função hepática e renal. Além disso, facilita a extubação de forma mais precoce quando comparada a outros opioides e é uma boa droga de escolha para realização de procedimentos dolorosos em UTI.

A despeito dessas características farmacológicas interessantes, uma recente metanálise de Tan e Ho³ não mostrou nenhuma vantagem da remifentanila quando comparada a outros opioides, concluindo que não há evidência atual que justifique seu uso rotineiro em pacientes críticos.

É importante atentar que, atualmente, a remifentanila é licenciada para a realização de analgesia em pacientes adultos sob ventilação mecânica por apenas 72h. Dessa forma, na utilização dos primeiros protocolos desse opioide na UTI, é prudente que seja feito em pacientes que serão ventilados por um período breve. Quando a equipe do centro já possui experiência com o uso dessa droga, outros grupos de doentes críticos podem ser selecionados, como pacientes com insuficiência renal ou hepática, pacientes neurológicos ou neurocirúrgicos, além de pacientes cujo desmame e extubação sejam planejados para os próximos três dias.

Em geral, a remifentanila é administrada por infusão intravenosa contínua, já que sua curta duração de ação torna inviável sua administração intermitente.

Da mesma forma que a fentanila, esse fármaco pode causar náuseas, vômitos e rigidez muscular dependente da dose. Como desvantagens, incluem-se também rápido desenvolvimento de tolerância com uso prolongado, maior risco de hipotensão em relação à fentanila e alto custo.

Codeína

A codeína é um alcaloide do grupo dos opioides que surge a partir da metilação da hidroxila fenólica da morfina, reação catalisada pelo citocromo P450 2D6. A metilação nesse ponto da molécula confere menor poder analgésico e, paralelamente, aumenta o poder convulsivante. Por ser um analgésico fraco, a codeína não é muito utilizada em UTI.

Esse composto é rapidamente absorvido, com pico de concentração plasmática em cerca de 1h após administração oral e 30min após administração intramuscular. Metabolizada no fígado, uma parte da codeína é desmetilada em morfina, o que tem sido associado aos seus efeitos analgésicos. É excretada na urina. Ela inibe a chegada de impulsos dolorosos ao SNC a partir da ligação a receptores μ . Em pelo menos 10% dos pacientes que utilizam codeína, observa-se sedação, sonolência e constipação. A depressão respiratória é um frequente efeito indesejado.

Metadona

A metadona é um opioide sintético semelhante à morfina, agonista dos receptores opioides e com ação antagonista não competitiva sobre os receptores *N*-metil D-aspartato (NMDA). Tende a manter seus efeitos após uso prolongado, além de biodisponibilidade e meia-vida de eliminação individualizada. A metadona é uma mistura racêmica de dois compostos isômeros, R- e S-, com atividade nos receptores μ_1 , μ_2 e delta, sendo o primeiro ativo e com atividade cerca de 10 vezes mais potente que o segundo. Comparada com a morfina, possui a mesma afinidade nesses receptores e menor afinidade no κ , o que fala a favor de menor grau de sedação e relativamente maior analgesia. A atividade intrínseca no receptor μ parece ser maior que a da morfina.

Sua metabolização é principalmente hepática, pelo processo de N-demetilação, em que enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4 e, em menor medida, CYP2D6, são responsáveis pela conversão de metadona principalmente em 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolideno (EDDP) e outros metabólitos inativos que são excretados principalmente na urina, que não se acumulam na insuficiência renal e não são removidos por hemodiálise. A metadona atravessa livremente a barreira placentária, podendo causar síndrome de abstinência em recém-nascidos, quando utilizada em gestantes. As concentrações encontradas no leite materno, contudo, não comprometem a amamentação.

Essa droga possui bom efeito em pacientes tolerantes a outros opioides. Quando se instala a tolerância à

morfina, a atividade da metadona não sofre interferência, o que aponta para uma incompleta tolerância cruzada entre os opioides.

A ocorrência de náusea e sedação com o uso de metadona é menor quando comparada ao uso da morfina. Insônia acomete 10 a 20% dos pacientes que utilizam a metadona como fármaco de manutenção. Depressão respiratória ocorre com frequência próxima à da morfina. Constipação é outro efeito colateral com significativa regularidade.

Sua administração pode ser por via oral ou parenteral e as doses variam entre 60 e 80mg/dia, divididas em três ou quatro administrações de 20mg.

Anti-inflamatórios não esteroidais

Os AINE são amplamente utilizados em processos agudos e crônicos. Têm ação analgésica ao bloquear a síntese de prostaglandina por inibição da cicloxigenase, enzima crítica na cascata inflamatória, não afetando a hiperalgesia ou a dor causada pela ação direta das prostaglandinas.

Os AINE podem ser uma opção farmacológica em pacientes críticos. Em associação com opioides, potencializam os efeitos analgésicos destes, podendo reduzir a necessidade dessa classe de medicamentos. Apresentam ainda a grande vantagem de não deprimir os sistemas nervoso, cardiovascular e respiratório, por atuarem em nociceptores periféricos. Embora permitam reduzir em 15 a 30% as doses de opioides em pacientes pós-cirúrgicos, os AINE devem ser utilizados com cautela em pacientes criticamente doentes pelo potencial de causar reações adversas, dada a sua toxicidade sobre alguns sistemas. Entre os efeitos indesejados bem documentados, tem-se a influência sobre o trato gastrointestinal. As prostaglandinas mantêm a integridade da mucosa gástrica com suas propriedades citoprotetoras (reduzem a acidez da pepsina, aumentam a secreção de muco no estômago e intestino delgado, entre outros); portanto, com a supressão da expressão da cicloxigenase pelos AINE, pode haver lesão gástrica, hemorragia e até ulceração (o risco desse evento é moderado se o tratamento for inferior a 5 dias). Considerando-se que as prostaglandinas interferem na distribuição do fluxo sanguíneo renal e na liberação de renina, a alteração da função renal com aumento da resistência vascular também é um efeito indesejado bem documentado. Retenção hidrossalina e hipercalemia são consequências que podem surgir com o uso de AINE; por isso, o emprego destes deve ser ponderado em pacientes internados em UTI. Outros efeitos incluem a influência sobre a hemostasia a partir da inibição reversível da tromboxana A2, hepatotoxicidade, além de efeitos hematológicos (agranulocitose,

neutropenia, anemia hemolítica) e risco de broncoespasmo em pacientes asmáticos. Assim como os opioides, essa classe de medicamentos exibe o “efeito teto”: um aumento da dosagem não aumenta a eficácia analgésica, apenas aumenta a incidência de efeitos colaterais.

Há contraindicação formal ao uso de AINE em pacientes em tratamento com diurético ou inibidor da enzima de conversão, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, insuficiência renal, afecção digestiva com risco de hemorragia, asma de componente alérgico, terceiro trimestre de gestação e alergia conhecida aos compostos do medicamento.

Há escassez de estudos sobre o papel analgésico de drogas anti-inflamatórias em pacientes críticos. Por isso, essas drogas devem ser utilizadas de forma muito seletiva. Sabe-se, no entanto, que essa classe tem limitada atividade analgésica e grande propensão a causar efeitos adversos, sobretudo em pacientes criticamente doentes.

Dexmedetomidina

Barbitúricos, opioides, benzodiazepínicos, entre outros, são drogas administradas com a finalidade de promover sedação e analgesia em pacientes de UTI. Entretanto, seu uso é limitado em virtude dos importantes efeitos adversos que causam. Além disso, tais drogas não alcançam equilíbrio satisfatório entre sedação e analgesia. Nesse contexto, iniciaram-se os estudos dos α_2 -agonistas, grupo do qual fazem parte drogas como a clonidina, a medetomidina, a lofexidina e a xilazina, que possuem propriedades sedativas, ansiolíticas, analgésicas e de estabilidade hemodinâmica.

A dexmedetomidina, o enantiômero dextrógiro da medetomidina, é o α_2 -agonista mais recente em uso clínico. Possui importantes efeitos sedativos e analgésicos que não são acompanhados de acentuada depressão respiratória, facilitando o manuseio de pacientes em UTI e em pós-operatórios, já que estes podem ser facilmente despertados, permanecendo cooperativos e orientados.

A dose de ataque recomendada é de $1\mu\text{g/kg}$ durante 10min, seguida de infusão contínua na velocidade de 0,2 a $1\mu\text{g/kg/h}$, embora existam registros do uso de até $1,5\mu\text{g/kg/h}$. A droga vem sendo utilizada com sucesso em infusões de duração superior a 48h, em especial no pré e pós-operatório, embora haja preocupação quanto ao uso prolongado e possível hipertensão rebote. Após a infusão, a dexmedetomidina apresenta meia-vida de distribuição entre 6 e 9min e de eliminação de 2h15min. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 118L e a taxa média de ligação às proteínas plasmáticas, albumina e α -glicoproteína é de 94%. Seu metabolismo ocorre no fígado, com depuração de $0,529\text{L/h/kg}$, e sua

eliminação se dá pelos rins (95%) e nas fezes (5%), com taxa de excreção aproximada de 39L/h.

Estudos mostraram relevante aumento da meia-vida de eliminação (7h30min) e diminuição da depuração em pacientes com insuficiência hepática, o que infere o uso cauteloso da droga nessa classe de enfermos. Além disso, a dexmedetomidina apresenta ações cardiocirculatórias, podendo ocasionar vasoconstrição importante em altas doses. Isso altera seu volume de distribuição e, por conseguinte, seu padrão farmacocinético.

A dexmedetomidina apresenta relação de seletividade entre os receptores α_2 : α_1 de 1.600:1. Essa alta seletividade mostra-se vantajosa quando as ações sobre os receptores α_1 se opõem àquelas sobre os receptores α_2 . Estes podem ser pré e pós-sinápticos. Os pré-sinápticos modulam a liberação de norepinefrina e trifosfato de adenosina por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa. Já os pós-sinápticos, encontrados na musculatura lisa vascular, promovem a liberação dos transmissores e adjacente vasoconstrição quando ativados. A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos supramedulares e medulares produz forte analgesia por meio da liberação de opioides endógenos, como o óxido nítrico e as encefalinas. A dexmedetomidina exerce importante papel no controle da dor, inibindo a condução nervosa por meio das fibras A δ e C, ou seja, bloqueia o estímulo doloroso antes que este seja transmitido ao encéfalo.

Dentre os possíveis efeitos adversos, os mais comuns são hipotensão, bradicardia, náusea e boca seca. Concentrações elevadas podem acarretar hipertensão e redução adicional do débito cardíaco. Além disso, a dexmedetomidina não produz amnésia confiável.

Pacientes tratados com dexmedetomidina não sofrem reversão da analgesia após administração de antagonista opioide, prova dos diferentes mecanismos de atuação entre as classes de opioides e α -agonistas. Isso permite que essas drogas sejam utilizadas em associação, com sinergismo e redução dos efeitos adversos determinados pelos componentes.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A terapia baseada no uso de opioides é um método comum de tratamento para a dor crônica intensa. Conhecendo os efeitos e riscos que o uso crônico de opioides acarreta, incluindo vício, comportamento aberrante das drogas, efeitos cognitivos e depressão respiratória, a comunidade médica está constantemente em busca de estratégias eficazes que permitam reduzir a dose desses medicamentos.

Uma estratégia que tem se mostrado promissora é a aplicação da medicina complementar e alternativa como adjuvante no tratamento da dor.

A analgesia por acupuntura é mediada por dois mecanismos. O primeiro deles envolve a estimulação de nervos de pequeno diâmetro e limiar diferenciado, que enviam mensagens à medula espinhal, ativando neurônios do tronco cerebral (área cinzenta periaquedutal) e do hipotálamo. Essa cascata de eventos culmina na liberação de opioides endógenos, detectados pela mudança no nível plasmático ou líquido de endorfinas, encefalinas e hormônios do estresse. O segundo mecanismo pode provocar a expressão genética de neuropeptídeos. O estímulo por acupuntura pode induzir o óxido nítrico endógeno no núcleo grácil, que desempenha um papel importante na regulação de dor e homeostase cardiovascular. Estudos recentes têm mostrado que uma variante dessa técnica, a eletroacupuntura, ao utilizar frequências estimulatórias baixas (2Hz), cursa com efeitos analgésicos positivos, ativando neurônios bulboespinais, o que resulta na liberação de norepinefrina e ativação de α_2 -adrenoceptores do corno dorsal da medula, confirmando uma via não opioide de ação.

O objetivo da termoterapia superficial (bolsa térmica e compressa de parafina) é promover o relaxamento muscular. O calor aplicado no local estimula os termorreceptores cutâneos que, por meio das vias aferentes, conduzem os impulsos até a medula espinhal com o propósito de reduzir a atividade dos motoneurônios γ . O aquecimento da pele também é capaz de inibir fibras intrafusais. Além disso, propicia a remoção de produtos do metabolismo, bem como de mediadores químicos responsáveis pela indução da dor. O resultado desse mecanismo de ação é a interrupção do ciclo dor-espasmo-dor. A termoterapia superficial é contraindicada quando aplicada diretamente sobre as áreas de tumor maligno. A vasodilatação provocada pelo calor superficial pode apresentar riscos na disseminação de células tumorais por via sanguínea e/ou linfática.

A crioterapia provoca vasoconstrição por aumento da atividade simpática, após estimulação dos receptores de frio na pele. Essa ação vasoconstritora reduz os mediadores químicos que são liberados no local da lesão e, consequentemente, modulam o contato desses mediadores inflamatórios com os nociceptores, reduzindo a dor.

A massoterapia produz a estimulação mecânica dos tecidos pela aplicação rítmica de pressão e estiramento. Os movimentos comprimem os tecidos moles e estimulam os receptores sensoriais (mecano, termo e pressorreceptores) e ativam as fibras Aa, Ab, Ad, produzindo sensação de prazer ou bem-estar, e reduzem a tensão sobre os músculos. Os benefícios finais são melhora da qualidade do sono, alívio da dor, redução da ansiedade e do estresse

e atenuação dos efeitos colaterais do uso de medicamentos, como náuseas e vômitos. Seu efeito antálgico supera o efeito placebo, podendo ser aplicada, especialmente, em reumatologia e traumatologia.

PACIENTE CRÍTICO TERMINAL

A dor está entre os sintomas mais frequentes do paciente crítico terminal. É grande a aflição perante o quadro, tanto para o paciente e seus familiares quanto para a equipe médica responsável. Assim, a analgesia paliativa é imperativa no sentido de prover conforto para o paciente e aqueles que o cercam.

O objetivo do médico deve ser deixar a vida seguir seu curso natural, proporcionando alívio até o óbito. É importante o profissional atentar sempre às questões éticas e legais que permeiam o processo. Segundo o Código de Ética Médica (resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.246/88), em seu capítulo V (relação com pacientes e familiares), “é vedado ao médico utilizar, em qualquer caso, meios destinados a abreviar a vida do paciente, ainda que a pedido deste ou de seu responsável legal”.

A farmacoterapia é a principal forma de prover analgesia a esse tipo de paciente. Os medicamentos dividem-se, basicamente, em opioides e não opioides.

Os opioides apresentam-se como drogas de escolha para pacientes com dor moderada a intensa. A escolha da droga deve obedecer a critérios como resistência individual, custo e disponibilidade de formulação parenteral. É necessário atentar ao equilíbrio entre analgesia e efeitos colaterais. Quando o medicamento não for mais favorável, deve-se substituí-lo.

A morfina é a droga mais utilizada, considerada padrão para comparação entre os demais opioides. A fentanila pode apresentar vantagens aos pacientes nefropatas por não possuir metabólitos ativos e ter baixa propensão para a liberação de histamina.

O tramadol também é uma droga bastante utilizada, considerada a principal alternativa para o tratamento paliativo.

A metadona está em uso crescente por ter baixo custo e potência e eficácia relativamente altas. No entanto, seu uso não é discriminado em decorrência de suas características farmacológicas. Trata-se de um opioide que também inibe o receptor NMDA. Esse antagonismo produz analgesia, além de reverter a tolerância aos opioides. Assim, há risco de desenvolvimento de uma eficácia inesperada e uma potencial *overdose* no paciente já em uso de outro opioide. Como possui meia-vida longa (cerca de 24h), há risco de toxicidade tardia. A droga também se relaciona com o alargamento do intervalo QT, o que pode gerar arritmias potencialmente fatais ao paciente.

Meperidina e codeína não costumam ser prescritas em virtude dos efeitos colaterais obtidos quando administradas em altas doses.

Para pacientes que desenvolvem toxicidade à farmacoterapia instituída, pode-se tentar a troca de opioide, a adição de um analgésico não opioide ou uma intervenção que possa reduzir a necessidade desse tipo de droga, como bloqueio de nervo ou terapia não farmacológica.

A decisão de experimentar esse tipo de terapia precisa levar em consideração a gravidade da doença, a capacidade do paciente de trabalhar com o terapeuta, a disponibilidade do procedimento e os custos.

Ao fim da vida, a ocorrência de dor refratária ao tratamento medicamentoso pode justificar a instituição da chamada sedação paliativa. Trata-se do uso intencional de drogas (como os benzodiazepínicos) para reduzir o nível de consciência com o objetivo de eliminar o sofrimento do paciente. É importante deixar claro que, nessa situação, o objetivo da intervenção é proporcionar conforto ao paciente e não abreviar seu sofrimento.

É difícil atender o paciente crítico terminal em vista das implicações éticas e legais das condutas a serem tomadas. No entanto, aliviar o sofrimento do paciente é obrigação de qualquer médico e o uso apropriado de analgésicos ou outras intervenções no fim da vida é fundamental para o conforto tanto do paciente como da família.

REFERÊNCIAS

1. SANTOS, T. O. D. et al. Uso do tramadol venoso e subcutâneo em herniorrafia inguinal: estudo comparativo. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 60, n. 5, p. 522-527, 2010.
2. SAKATA, R. K. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 60, n. 6, p. 648-658, 2010.
3. TAN, J. A.; HO, K. M. Use of remifentanyl as a sedative agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. **Anaesthesia**, v. 64, p. 1342-1352, 2009.

LEITURA COMPLEMENTAR

- AHLERS, S. J. et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. **Crit. Care**, v. 12, p. R15, 2008.
- BAGATINI, A. et al. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 52, n. 5, p. 606-617, 2002.
- BASSANEZI, B. S. B.; OLIVEIRA FILHO, A. G. Analgesia pós-operatória. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 33, n. 2, 2006.
- BENSEÑOR, F. E. M.; CICARELLI, D. D. Sedação e analgesia em terapia intensiva. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 53, n. 5, p. 680-693, 2003.
- BERNE, R. et al. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- BOWDLE, T. A. et al. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. **Anesth. Analg.**, v. 98, p. 1692-1697, 2004.

- BRESOLIN, N. L.; FERNANDES, V. R. Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/pdfs/sedacao-e-analgesia-em-vent-mec.pdf>. Acesso em: março de 2011.
- BROGLIO, K. et al. Pain management at the end of life. **Uptodate**. 2010.
- BRUERA, E. et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, p. 185-192, 2004.
- CARACO, Y. Genes and the response to drugs. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, p. 2867-2869, 2004.
- CHERNY, N. C.; RIPAMONTI, C. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence based report. **J. Clin. Oncol.**, v. 19, p. 2542-2554, 2001.
- CLARK, A. J. et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 20, p. 1419-1428, 2004.
- DEVLIN, J. W.; ROBERTS, R. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. **Crit. Care Clin.**, v. 25, p. 431-449, 2009.
- ERSTAD, B. L. et al. Pain management principles in the critically ill. **Chest**, v. 135, n. 4, p. 1075-1086, 2009.
- FILHO, O. V.; CARNEIRO, D. S. D. Dor. In: PORTO, C. C. **Semiologia médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005.
- FISHER, K.; STILES, C.; HAGEN, N. A. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. **J. Pain Symptom Manage.**, v. 28, p. 619-625, 2004.
- FLEMING, S. et al. CAM therapies among primary care patients using opioid therapy for chronic pain. **B. M. C. Complement. Altern. Med.**, v. 7, p. 15, 2007.
- GOMES, M. E. W.; EVANGELISTA, P. E.; MENDES, F. F. Influência da criação de um serviço de tratamento da dor aguda nos custos e no consumo de drogas analgésicas na sala de recuperação pós-anestésica. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 53, n. 6, p. 808-813, 2003.
- GOMMERS, D.; BAKKER, J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. **Crit. Care**, v. 12, suppl. 3, p. S4, 2008.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2006.
- GUIMARÃES, H. P.; FALCÃO, L. F. R.; ORLANDO, J. M. C. **Guia Prático de UTI**. Vol. 2. São Paulo: Atheneu, 2009.
- HALL, L. G.; OYEN, L. J.; MURRAY, M. J. Analgesic agents. Pharmacology and application in critical care. **Crit. Care Clin.**, v. 17, n. 4, p. 899-923, 2001.
- JACOBI, J. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. **Crit. Care Med.**, v. 30, n. 1, p. 119-141, 2002.
- JORGE, L. L.; FERES, C. C.; TELES, V. E. P. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. **J. Pain Res.**, v. 4, p. 11-24, 2011.
- KLOCKGETHER-RADKE, A. P. F. W. Sertürner and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids. *Anesthesiologie, intensivmedizin, notfallmedizin, schmerztherapie*. **AINS**, v. 37, n. 5, p. 244-249, 2002.
- KULKAMP, I. C. et al. Percepção de profissionais da saúde sobre aspectos relacionados à dor e utilização de opióides: um estudo qualitativo. **Ciênc. Saúde Col.**, v. 13 (sup.), p. 721-731, 2008.

- LOTSCH, J. et al. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 43, p. 983-1013, 2004.
- MACHADO, A. **Neuroanatomia Funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.
- MARTINS, H. S. et al. **Emergências clínicas: abordagem prática**. 5. ed. Barueri: Manole, 2010.
- MEDEIROS, R.; SAAD, M. Acupuntura: efeitos fisiológicos além do efeito placebo. **Mundo da Saúde**, v. 33, n. 1, p. 69-72, 2009.
- NOHAMA, P.; SILVÉRIO-LOPES, S. Influência da frequência estimulatória envolvida nos efeitos analgésicos induzidos por eletroacupuntura em cervicgia tensional. **Rev. Bras. Fisioter.**, v. 13, n. 2, p. 152-158, 2009.
- PARDO, C. et al. Monitorización del dolor. **Med. Intensiva**, v. 30, n. 8, p. 379-385, 2006.
- PIMENTA, C. A. M. et al. Controle da dor no pós-operatório. **Rev. Esc. Enf. USP**, v. 35, n. 2, p. 180-183, 2001.
- PITSIU, M. et al. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid, in ICU patients with renal impairment. **Br. J. Anaesth.**, v. 92, n. 4, p. 493-503, 2004.
- PUNTILLO, K. et al. Evaluation of pain in ICU patients. **Chest**, v. 135, p. 1069-1074, 2009.
- RATKA, A. et al. Pharmacokinetics of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide in healthy older men and women. **Am. J. Pain Manage.**, v. 14, p. 45-55, 2004.
- RUGGERI, L. et al. Remifentanyl in critically ill cardiac patients. **Ann. Card. Anaesth.**, v. 14, n. 1, p. 6-12, 2011.
- SAMPAIO, L.; MOURA, C.; RESENDE, M. Recursos fisioterapêuticos no controle da dor oncológica: revisão da literatura. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 51, n. 4, p. 339-346, 2005.
- SESSLER, C. N. et al. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. **Crit. Care**, v. 12, suppl. 3, p. S2, 2008.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002.
- TAFFAREL, M.; FREITAS, P. Acupuntura e analgesia: aplicações clínicas e principais acupontos. **Cienc. Rural**, v. 39, p. 2665-2672, 2009.
- THOMPSON, C. M. et al. Activation of G-proteins by morphine and codeine congeners: insights to the relevance of O- and N-demethylated metabolites at mu- and delta-opioid receptors. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 308, p. 547-554, 2004.
- TIETZE, K. et al. Pain control in the intensive care unit. **Uptodate**. 2010.
- TOWNSEND, C. N. et al. **Sabiston, Tratado de Cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- VALE, N. Analgesia adjuvante e alternativa. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 56, p. 530-555, 2006.
- VENDER, J. S. et al. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. **Crit. Care Med.**, v. 32, n. 11, 2004.
- VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JR., P. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 53, n. 1, p. 97-113, 2003.
- WALDER, B.; TRAMÈR, M. R. Analgesia and sedation in critically ill patients. **Swiss Med, WKLY**, v. 134, p. 333-346, 2004.
- WILHELM, W.; KREUER, S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanyl. **Crit. Care**, v. 12, suppl. 3, p. S5, 2008.
- ZELCER, N. et al. Mice lacking multidrug resistance protein 3 show altered morphine pharmacokinetics and morphine-6-glucuronide antinociception. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 102, p. 7274-7279, 2005.

Bloqueadores Neuromusculares

Ana Cecília Silveira Melo ♦ José Marccone de Oliveira Pacheco ♦
Mirian Ellen de Jesus Agripino ♦ Thiago de Carvalho Smith

INTRODUÇÃO

Durante o século XVI, os europeus notaram que nativos sul-americanos usavam uma mistura paralisante em suas flechas para envenenar os animais caçados. Tal mistura foi chamada de curare e é formada por um conjunto de alcaloides encontrado em vegetais do gênero *Strychnos*. Preparações desses medicamentos foram nomeadas de acordo com o recipiente utilizado para armazená-las. O tubo-curare, por exemplo, era armazenado em tubos de bambu e o *post-curare*, em potes de cerâmica. Uma característica interessante dos curares é a baixa absorção oral, por isso os índios não se envenenavam ao utilizar as presas curarizadas como alimentos.

Bloqueadores neuromusculares (BNM) são drogas que interrompem, de forma reversível, a transmissão do impulso nervoso do neurônio motor até a placa motora. D-tubocurarina é a substância mais importante na composição do curare, sendo o primeiro BNM de uso clínico. Em 1942, esse BNM foi usado pela primeira vez em uma apendicectomia no Hospital Homeopático de Montreal, o que constituiu um grande marco na história da anestesia e da cirurgia. Os BNM tornaram a anestesia profunda desnecessária e, com isso, proporcionaram maior controle sobre o paciente durante a cirurgia e melhor recuperação pós-anestésica. O uso prático desses fármacos é feito, principalmente, em centros cirúrgicos, em salas de terapia eletroconvulsiva (TEC) e em unidades de terapia intensiva (UTI).

Essas drogas podem ter ação despolarizante ou adespolarizante sobre o músculo. Para entender como elas atuam, é preciso compreender a fisiologia normal da transmissão neuromuscular (TNM), seus mecanismos de ação e efeitos adversos, para que essas medicações sejam usadas com segurança e critério.

FISIOLOGIA

Chamamos de junção neuromuscular (JNM) o conjunto formado por terminação do axônio eferente, fenda sináptica e placa motora (região da fibra muscular acoplada ao axônio eferente).

A porção pré-sináptica da JNM caracteriza-se por produção, armazenamento, liberação e mobilização de acetilcolina (Ach) – neurotransmissor das sinapses motoras. A Ach é sintetizada no axoplasma da terminação nervosa mediante acetilação da colina e é transportada ativamente para o interior de vesículas. Aproximadamente 1% dessas vesículas localiza-se nas chamadas “zonas ativas” – espessamento da região distal do axônio especializado na liberação de Ach. A maior parte delas, no entanto, é armazenada profundamente à terminação nervosa – ancorada a vários componentes do esqueleto celular – e precisa de íon cálcio para se deslocar para as zonas ativas (Fig. 9.1).

A liberação de Ach acontece em algumas etapas. Mesmo sem estímulo, ela é liberada espontaneamente. Cada vesícula de Ach libera um *quantum* desse neurotransmissor e gera uma pequena variação no potencial da

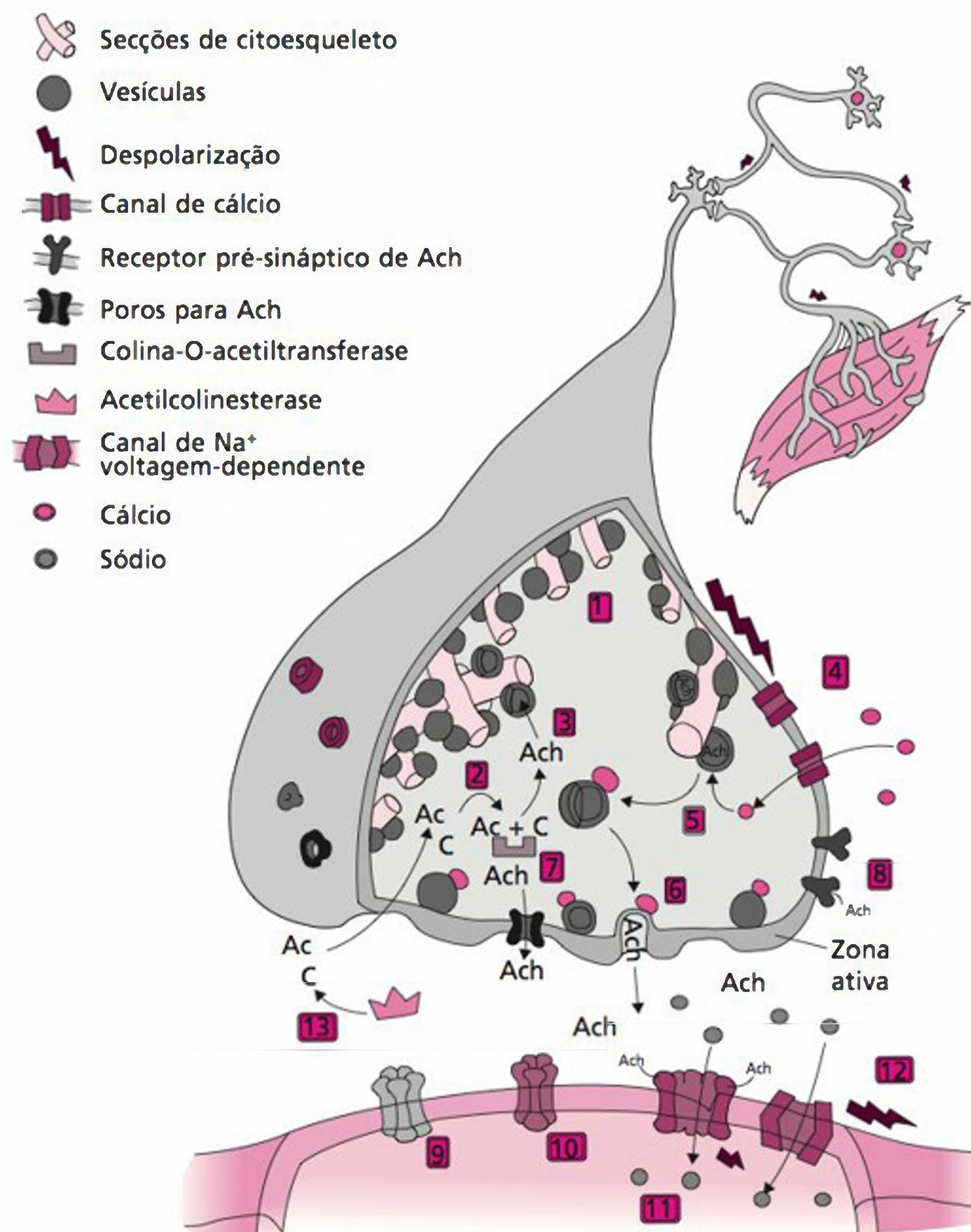


Figura 9.1 – Na figura, vê-se o seguinte: 1. Vesículas presas ao citoesqueleto; 2. Acetilação da colina pela colina-O-acetiltransferase; 3. Acetilcolina (ACh) entrando ativamente nas vesículas; 4. Despolarização do axônio abrindo canais de cálcio (Ca^{2+}); 5. Ca^{2+} libera vesículas do citoesqueleto; 6. Vesícula de ACh na zona ativa, liberando ACh para a fenda sináptica; 7. ACh livre liberada por poros; 8. Receptores pré-sinápticos de ACh geram *feedback* positivo; 9 e 10. Receptores nicotínicos; 11. ACh liga-se a cada subunidade alfa, abrindo o receptor e permitindo entrada de sódio (Na^+), que gera pequeno potencial; 12. Potencial gerado pelo Na^+ abre o canal de Na^+ voltagem-dependente, que desencadeia a despolarização; 13. Quebra da ACh pela acetilcolinesterase (AChE). Cortesia de Murilo Bastos Meira, Universidade Federal de Sergipe.

placa motora, chamada de potencial de placa terminal em miniatura (PPTM). Com a despolarização causada pelo impulso nervoso, no entanto, são liberadas vesículas em número suficiente para despolarizar a membrana pós-juncional – potencial de placa terminal (PPT). Além disso, a ACh dissolvida no axoplasma também é liberada por poros que se abrem na membrana (Fig. 9.1).

Para que a liberação de vesículas seja mantida durante uma estimulação de alta frequência, a atuação da ACh nos receptores pré-sinápticos mostra-se importante. Ao agir em tais receptores, a ACh proporciona maior mobilização de

suas vesículas para as zonas de uso imediato, o que aumenta a liberação do neurotransmissor por *feedback* positivo. O íon cálcio (Ca^{2+}) – que, com a despolarização, entra no terminal pré-sináptico por canais dependentes de voltagem – também tem grande importância nesse processo (Fig. 9.1).

Ao entrar no terminal pré-sináptico, o Ca^{2+} desprende as vesículas de ACh do citoesqueleto, deixando-as mais propensas a interagir com as “zonas ativas” – o que resulta na exocitose da ACh. Ao cair na fenda sináptica, esse neurotransmissor atuará sobre os receptores nicotínicos pós-sinápticos (Fig. 9.1).

Os receptores nicotínicos podem ser maduros ou imaturos. Os maduros são receptores estáveis, constituídos por 5 subunidades proteicas – sendo uma beta, uma delta, uma gama e duas proteínas alfa – e formam um canal permeável a íons, sódio (Na^+), principalmente. Já os imaturos são instáveis do ponto de vista metabólico (tendo meia-vida menor que 24h) e têm uma subunidade épsilon substituindo a subunidade gama.

Quando cada uma das subunidades alfa dos receptores nicotínicos se liga a uma molécula de Ach, o canal formado pelas cinco proteínas é aberto e Na^+ entra na membrana pós-sináptica, gerando despolarização focal na placa motora. Em tal membrana, existem canais de sódio com dois portões: um voltagem-dependente (superior e dependente da pequena despolarização gerada pelo fluxo de Na^+ pelo canal formado pelo receptor) e um dependente do tempo (inferior). A despolarização da membrana muscular acontece quando os dois portões são abertos, permitindo a entrada dos íons (Fig. 9.1).

Assim, com a despolarização da membrana pós-juncional, o potencial de ação propaga-se por toda a fibra muscular (ao longo dos túbulos transversos ou túbulos T) e gera liberação de íons Ca^{2+} – provenientes do retículo sarcoplasmático. O Ca^{2+} atrai os filamentos de actina aos de miosina, fazendo com que um deslize sobre o outro, o que desencadeia o processo contrátil. Após uma fração de segundos, o íon Ca^{2+} é ativamente transportado de volta ao retículo sarcoplasmático, havendo o término da contração. As moléculas de Ach que ficaram na fenda sináptica são degradadas em moléculas de acetato e colina pela acetilcolinesterase (AChE).

Medicamentos que afetam a TNM podem atuar na liberação de Ach (aminopiridinas, guanidina, toxina botulínica), na degradação de AChE (neostigmina, edrofônio, organofosforados), na permeabilidade do canal iônico (fenciclidina, cetamina) ou na função do receptor de Ach (α -bungarotoxina, bloqueadores neuromusculares).

A interação de drogas com os bloqueadores neuromusculares no receptor nicotínico pode ocasionar a maior produção de receptores (do tipo imaturo), processo chamado de *up regulation*. Isso acontece para tentar compensar a falta de ação dos receptores que estão afetados pelos BNM. Quando há exposição prolongada a agonistas da Ach, acontece o processo oposto, o *down regulation* – depleção no número de receptores.

TIPOS DE BLOQUEIO

O bloqueio neuromuscular pode acontecer por vários mecanismos, sendo dois deles os principais: bloqueio

competitivo ou adespolarizante e bloqueio despolarizante. Ambos os processos têm em comum a afinidade do bloqueador pelos receptores de Ach. Isso porque os bloqueadores possuem amônio quaternário em sua molécula, o que confere uma similaridade com a Ach.

O bloqueio adespolarizante ocorre a partir da inibição dos receptores de Ach. Uma vez conectado ao receptor, o BNM impede a abertura do canal iônico e o desencadeamento da despolarização focal. Os BNM e a Ach competem pelo receptor colinérgico, sendo esse o motivo da denominação “bloqueadores competitivos”. Para que o bloqueador consiga inibir o receptor, é necessário que ele se ligue a apenas uma unidade α , ao contrário da Ach, que, para agir, precisa ligar-se a duas unidades. Fatores como afinidade do receptor pelo BNM e a concentração deste são levados em consideração no processo. Além disso, o BNM não é hidrolisado pela AChE. Assim, quando se desliga de um receptor, o bloqueador consegue ligar-se a outro, fechando o seu canal.

No bloqueio despolarizante, não há inibição do receptor. Os bloqueadores mimetizam a Ach, porém apresentam ligação mais duradoura com o receptor, estimulando-o a abrir seu canal. A despolarização da placa terminal, promovida pelo influxo de sódio pelos canais dos receptores colinérgicos, ocasiona a abertura dos canais de sódio voltagem-dependentes perijuncionais. Esses canais, apesar do estímulo constante do BNM despolarizante, não levam ao potencial de ação e à contratura muscular, já que seus canais são bloqueados pelos portões tempo-dependentes. No entanto, é possível que, quando infundido, o BNM leve à contração muscular, já que, sob o estímulo da voltagem, os canais de sódio abrem-se e promovem o influxo do cátion, chegando ao potencial de ação antes que os portões inferiores se fechem.

Existem outros tipos de bloqueio, como o por dessensibilização, o de canal aberto e o de fase II. Este último pode ocorrer sob o uso da succinilcolina e consiste em uma primeira fase, com despolarização da membrana pós-sináptica, e em uma segunda fase, com a recuperação do potencial de membrana, apesar da permanência da ligação entre a droga e o receptor. Existem muitas hipóteses que tentam explicar esse retorno ao potencial normal de repouso, sendo a mais aceita a da bomba de sódio/potássio, que, estimulada pela entrada de sódio e pela saída de potássio durante a despolarização, passa a trabalhar de forma compensatória, superando o fluxo pelos canais iônicos despolarizantes e fazendo a membrana retornar ao seu estado de repouso.

PRINCIPAIS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES EM TERAPIA INTENSIVA

Despolarizantes
Succinilcolina

É uma droga cujo início de ação é rápido (1min) e tem curta duração (15 a 30min). É o único BNM despolarizante usado clinicamente, porém sua utilização é limitada em razão dos diversos efeitos colaterais provocados. É indicada em situações como intubação rápida, tratamento do laringoespasma e outros procedimentos rápidos, como eletroconvulsoterapia.

Tem baixa biodisponibilidade, já que, pela ação da pseudocolinesterase plasmática, apenas 10% do que é infundido chega às junções neuromusculares. Essa enzima converte a succinilcolina em succinilmonocolina, um metabólito ativo, porém de baixa potência. A succinilcolina da junção não é metabolizada pela AchE e sua ação na placa é finalizada a partir da difusão da droga para o líquido extracelular.

Tem apresentação em ampolas de 100 e 500mg. A dose recomendada para o bloqueio é de 0,5 a 1mg/kg, via intravenosa, em *bolus* (Tabela 9.1). Sua infusão contínua não é recomendada, pois pode ocasionar a instalação do

bloqueio de fase II. É comum que, antes do relaxamento, o paciente apresente fasciculações, pois, antes que haja o fechamento do portão tempo-dependente dos canais de sódio, há o influxo desse cátion por eles, gerando potencial de ação.

Adespolarizantes
Pancurônio

É membro do grupo dos aminoesteroides, apresenta início de ação em 3 a 5min após a infusão venosa e longa duração (60 a 90min). Por muitos anos, foi a droga adespolarizante de escolha em terapia intensiva, mas o seu efeito vagolítico e a longa duração limitaram o seu uso. Apresenta metabolizações hepática e renal, sendo essa última a principal via de eliminação (70 a 80%).

A droga tem apresentação de 2mg/mL em ampolas de 2mL. A dose para a infusão em *bolus* indicada para intubação orotraqueal é de 0,01 a 0,08mg/kg. É possível fazer a infusão contínua da droga na dose ajustada para o nível de bloqueio desejado, indicando-se de 0,02 a 0,07mg/kg/h (Tabela 9.1).

A repercussão cardiovascular envolve taquicardia e hipertensão. Esses efeitos são benéficos em pacientes sob uso de sedativos cardiodepressores. No entanto, o pancurônio deve ser evitado em pacientes com quadro isquêmico,

Tabela 9.1 – Farmacocinética e farmacodinâmica dos BNM despolarizantes e adespolarizantes pela LATIS

BNM	Nome comercial	Dose	Início de ação	Tempo de duração	Metabolismo
Succinilcolina	Quelicin	0,5 – 1mg/kg IV em <i>bolus</i>	60s	10 – 12min	Pseudocolinesterase plasmática
Pancurônio	Pavulon	0,01 – 0,08mg/kg, IV, em <i>bolus</i> , ou 0,02 – 0,07mg/kg/h, IV contínuo	3 – 5min	60 – 90min	Hepático e renal (60 – 70%)
Vecurônio	Norcuron	0,06 – 0,15mg/kg, IV, em <i>bolus</i> , ou 0,1 – 0,2mg/kg/min contínuo	30 – 60s	25 – 30min	Hepático (30 – 40%)
Rocurônio	Esmeron	0,5 – 0,7mg/kg, IV, em <i>bolus</i> , ou 0,3 – 0,6mg/kg/h, IV contínuo	60 – 90s	57 – 98min	Hepática
Atracúrio	Tracrium	0,4 – 0,5mg/kg, IV, em <i>bolus</i> , ou 5 – 10µg/kg/min, IV contínuo	5 – 6min	30 – 40min	Eliminação de Hoffman e hidrólise esterásica
Cisatracúrio	Nimbium	0,1 – 0,2mg/kg, IV, em <i>bolus</i> , ou 2,5 – 3µg/kg/min, IV contínuo	2 – 5min	25min	Eliminação de Hoffman e hidrólise esterásica

já que aumenta a demanda de oxigênio pelo trabalho cardíaco. Essas ações cardiovasculares ocorrem não só pela ação vagolítica da droga, mas também pelo aumento da liberação de norepinefrina do terminal adrenérgico e pelo bloqueio da sua recaptação na fenda sináptica.

O pancurônio pode ser usado juntamente com a succinilcolina, provocando efeito sinérgico, já que o bloqueador adespolarizante consegue inibir a pseudocolinesterase, prolongando a duração da succinilcolina em até 15%. Outra característica relevante é que o pancurônio não provoca liberação histamínica.

Vecurônio

É uma droga derivada do pancurônio, com efeito intermediário. Apresenta menor ação vagolítica, fato que, juntamente com a baixa liberação histamínica e a ausência de bloqueio ganglionar, repercute com ausência de efeitos cardiovasculares. Entretanto, é observada a ocorrência de bradicardia em pacientes sob uso desse BNM associado a opioides, β -bloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio, pois há predominância dos efeitos depressores cardiovasculares dessas drogas.

Outra característica é a sua ação lipofílica, fato que contribui para a maior absorção hepática e predominante excreção biliar (65%). Outra via de excreção da droga é a renal, que representa apenas 35% da eliminação. Portanto, é preciso cautela no uso desse BNM em pacientes hepatopatas e nefropatas. Quanto ao seu metabolismo, o vecurônio produz um metabólito ativo, o 3-OH desacetilvecurônio, que prolonga a ação do BNM, especialmente nos pacientes com infusão contínua.

O vecurônio tem apresentação em frascos com 10mg, indicando-se a dose de 0,06 a 0,15mg/kg, via intravenosa, em *bolus* (Tabela 9.1). O bloqueio ocorre em 30 a 60s, o que favorece o seu uso no momento da intubação. O efeito perdura por 25 a 30min, podendo-se administrar, seguido à infusão em *bolus*, 0,1 a 0,2mg/kg/min continuamente, ajustando-se a dose para manutenção do bloqueio no nível desejado.

Rocurônio

É um derivado da molécula do vecurônio, pertencente ao grupo dos aminoesteroides. Apresenta início de ação rápido e duração intermediária, porém com potência de 6 a 12 vezes menor que o vecurônio. Trata-se de um substituto para a succinilcolina, pois o seu rápido início de ação possibilita intubação sequencial rápida, além de poder ser usado em quadros de traumas oculares e craniano.

Tem eliminação principalmente hepática (60 a 70%), sendo eliminado pela bile. Apresenta eliminação renal de 30%. Possui um metabólito conhecido, o 17 desacetilrocúrio, porém de baixa atividade. Seu uso não provoca liberação histamínica nem efeitos cardiovasculares e vagais. Esses dois últimos podem ocorrer se usados em doses 3 a 5 vezes maiores que a usual.

Sua dosagem em *bolus* é de 0,5 a 0,7mg/kg ou 0,3 a 0,6mg/kg/h em infusão contínua. Possui início de ação em 60 a 90s e meia-vida de depuração em 57 a 98min (Tabela 9.1). É o único BNM de rápido início via intramuscular, porém apresenta lenta recuperação do bloqueio.

Atracúrio

Trata-se de uma droga de ação intermediária, composta de 10 estereoisômeros com meias-vidas de eliminação e *clearance* diversos. O atracúrio tem vias de metabolização diferentes dos demais BNM. Sua degradação ocorre no plasma pela eliminação de Hoffman, em que o pH e a temperatura fisiológica metabolizam espontaneamente a droga, e pela hidrólise esterásica. Esse fato possibilita que o atracúrio seja indicado para pacientes hepatopatas e nefropatas.

Além disso, o atracúrio depende do pH fisiológico para a sua degradação em tempo normal. Dessa forma, o pH básico catalisa a sua degradação, enquanto o pH ácido a reduz. Essa situação é contrabalançada pela maior ação das esterases plasmáticas em pH ácido e vice-versa. Apesar disso, não é indicada a infusão do atracúrio concomitante a soluções alcalinas, uma vez que provoca a precipitação da droga.

Quando infundido em grandes concentrações, o atracúrio pode provocar efeitos cardiovasculares precipitados pela liberação histamínica. Hipotensão, taquicardia e manifestações cutâneas podem ser evitadas se administrados anti-histamínicos antes da infusão do atracúrio. As altas concentrações da droga ou as insuficiências renal e hepática também podem levar ao acúmulo de laudanosina, um metabólito do atracúrio eliminado por vias renal e hepática. Nessas circunstâncias, a laudanosina provoca excitação do sistema nervoso central (SNC) e pode ocasionar convulsões.

É apresentado em ampolas de 2,5 a 5mL, com 10mg/mL. Sua dose usual é de 0,4 a 0,5mg/kg, em *bolus*, ou 5 a 10 μ g/kg/min, em infusão intravenosa contínua (Tabela 9.1). Essa dose é indicada para o relaxamento muscular no que tange à facilitação da ventilação mecânica. O bloqueio tem início lento em comparação com os demais BNM, ocorrendo em 5 a 6min. Ao cessar a infusão do atracúrio, a recuperação da atividade neuromuscular normal ocorre em 1 a 2h, pela ausência de efeitos cumulativos da droga.

Cisatracúrio

É uma droga do grupo das benzilisoquinolinas e um componente da mistura racêmica que compõe o atracúrio. Trata-se do atracúrio aprimorado, já que apresenta menos efeitos colaterais e é 3 vezes mais potente. É uma droga que apresenta mínima liberação histamínica e efeito cardiovascular. Sua metabolização é semelhante ao atracúrio e, da mesma forma, é indicada para pacientes hepatopatas e nefropatas. Não existem efeitos cumulativos, porém há relatos de fraqueza prolongada pelo uso do cisatracúrio. Outra característica dessa droga é que ela produz menor concentração de laudanosina que o atracúrio.

Apresenta a mesma indicação que o atracúrio, ou seja, facilitação da ventilação mecânica, principalmente em pacientes com insuficiência renal ou hepática. A dose utilizada, para tanto, é uma dose intravenosa, em *bolus*, de 0,1 a 0,2mg/kg, com dose contínua de 2,5 a 3µg/kg/min (Tabela 9.1). O início de ação para essa dose é de 2 a 5min, sendo esse tempo dose-dependente, ou seja, quanto maior a dose, em menos tempo a droga inicia o seu bloqueio. A duração clínica para a dose ministrada é de 25min. Seu tempo de recuperação, quando cessada a infusão, é similar ao atracúrio e menor que o vecurônio.

INDICAÇÕES DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES EM TERAPIA INTENSIVA

A decisão para o uso dos BNM em terapia intensiva é muito difícil, principalmente pela falta de evidências científicas de seus benefícios. Até o momento, apenas um estudo randomizado comparou essas drogas a placebos, por isso normalmente o uso é guiado pela experiência clínica individual. Indicações frequentes para o uso dos BNM são a facilitação do manejo da ventilação mecânica, da intubação orotraqueal, do controle da pressão intracraniana, além do controle da rigidez muscular e do manejo da instabilidade hemodinâmica grave (Fig. 9.2).

Manejo da ventilação mecânica

Raros pacientes não toleram a ventilação mecânica, apesar da otimização da sedação e da analgesia. Nessa situação, podem-se utilizar os BNM. Seu uso pode melhorar a complacência da parede torácica, diminuir a pressão de

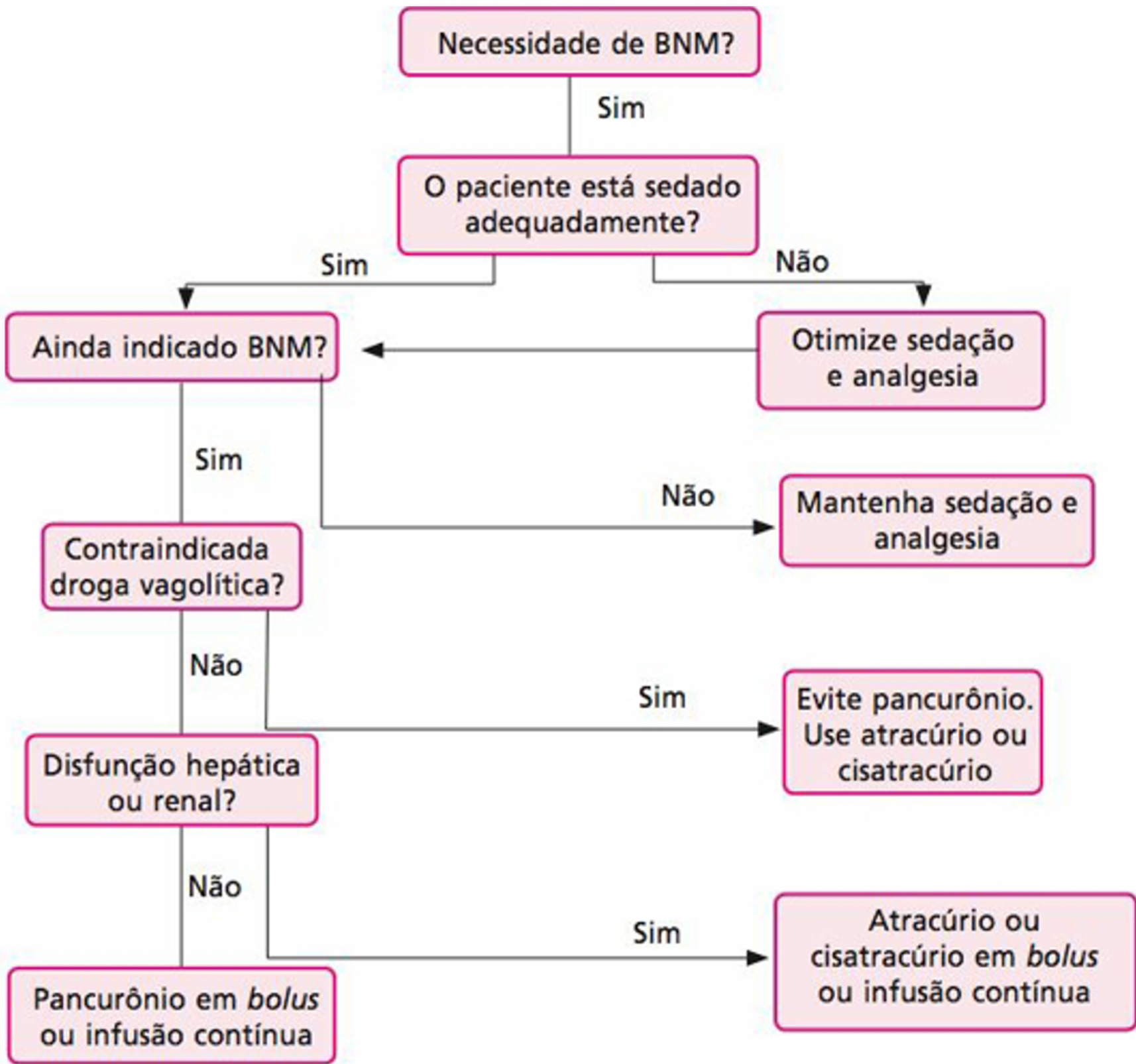


Figura 9.2 – Uso dos BNM na unidade de terapia intensiva. Adaptado de Murray et al.³.

978-85-7288-950-6

pico e melhorar a dissincronia. Como resultado, tem-se uma melhor troca gasosa. Papazian *et al.*¹ publicaram, em 2010, estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado comparando cisatracúrio com placebo no tratamento inicial do desconforto respiratório agudo, com evidência de melhora na sobrevida dos pacientes. O mecanismo por trás dessa melhora é incerto. Especula-se que, no curso inicial da doença, um período de paralisia diminuirá a dissincronia, facilitando a ventilação protetora com ajustes ideais de volume corrente e pressão e diminuindo o risco de colapso alveolar relacionado à dissincronia e ao aumento da superdistensão alveolar regional. Outro mecanismo possível é um efeito anti-inflamatório pulmonar ou sistêmico dos BNM.

Facilitação da intubação orotraqueal

As condições ideais para intubação orotraqueal com técnica de sequência rápida incluem hipnose, relaxamento muscular e bloqueio da resposta autonômica à laringoscopia com tempo de instalação e duração rápido. Sendo assim, a utilização de BNM associado à sedação traz condições próximas às ideais de intubação. A técnica de sequência rápida sem a utilização de BNM deve ser reservada àqueles pacientes com contraindicações ao emprego da succinilcolina ou aos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. Vale ressaltar que a intubação orotraqueal em condições inadequadas predispõe à dificuldade de intubação, de ventilação e ao trauma de vias aéreas.

Controle da pressão intracraniana

Tosse, agitação psicomotora e aspiração das vias aéreas promovem aumento da pressão intracraniana. Os BNM podem ser utilizados para suprimir tais reações, facilitando o controle da pressão intracraniana em alguns pacientes.

Controle do tônus muscular

Podem ser usados para controle de rigidez e espasmos musculares por uso de opiáceos sintéticos, tétano, intoxicação por estricnina, síndrome neuroléptica maligna, assim como *status epilepticus*. Em todas essas situações, funcionam como suporte terapêutico. No uso em crises convulsivas, recomenda-se monitorização eletroencefalográfica contínua.

Instabilidade hemodinâmica grave

Em pacientes com instabilidade hemodinâmica grave, pode-se optar pelo bloqueio neuromuscular. O objetivo é diminuir o consumo de oxigênio mediante parada de toda

a atividade muscular, permitindo redistribuição de sangue para órgãos nobres como cérebro, rins e coração.

É importante ressaltar que a utilização dos BNM só deverá ocorrer quando todos os outros recursos forem esgotados, com sedação otimizada e pelo mínimo de tempo possível para minimizar o risco de complicações.

MONITORIZAÇÃO DA TRANSMISSÃO E DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

As drogas que impedem a TNM não são isentas de riscos associados ao seu uso. Assim, o mínimo de conhecimento acerca de meios de avaliação do grau do relaxamento muscular obtido (profundidade do bloqueio) mostra-se essencial. A monitorização da profundidade e da duração do bloqueio permite usar doses menores de BNM e evita complicações da terapia.

A avaliação da TNM pode ser feita por meio de perspectiva clínica ou mensuração de uma contração muscular evocada por um estímulo elétrico.

Avaliação clínica

Por meio de alguns procedimentos clínicos, pode-se estimar a profundidade do bloqueio neuromuscular obtido. Portanto, um paciente que é capaz de erguer a cabeça, o membro superior ou o inferior e de mantê-los elevados por 5s já apresenta uma boa TNM. Há, ainda, alguns parâmetros mais objetivos de mensuração da TNM, como as medidas de volume corrente, capacidade vital e força inspiratória.

Apesar da praticidade, a monitorização clínica possui o inconveniente de requerer a cooperação do paciente e perder parte da sensibilidade na associação com outras drogas como depressores do SNC, o que a torna uma técnica nem sempre viável.

Mensuração da resposta muscular evocada por um estímulo elétrico

Trata-se do parâmetro mais preciso para avaliar a TNM e fundamenta-se na estimulação elétrica de um nervo periférico superficial e na constatação de uma contração muscular subsequente. A presença da contração muscular eficaz ante o estímulo garante a integridade funcional do nervo, do músculo e da JNM (Fig. 9.3).

Apesar da aparente simplicidade da técnica, algumas precauções devem ser tomadas para a apropriada monitorização do BNM. Dentre elas:

- O estimulador do nervo periférico deve emitir corrente constante, atingindo assim todos os neurônios uniformemente.
- Como a fisiologia da contração muscular segue a lei do “tudo ou nada”, a intensidade da corrente usada deve ser suficiente para contrair todas as miofibrilas (estímulo máximo ou supramáximo), atingindo força contrátil total. Assim, garante-se que qualquer déficit da resposta seja proveniente da JNM (por exemplo, presença do BNM) ou do mecanismo contrátil, e não da técnica. A corrente, em média, utilizada varia de 10 a 70mA.
- A duração do estímulo deve ser aquela necessária para excitar todas as fibras nervosas, mas com o cuidado de evitar a estimulação direta do músculo. Na prática, são usados pulsos entre 0,1 e 0,3ms.
- A frequência do pulso elétrico também contribui para a resposta evocada. Estímulos “fisiológicos” (50 a 70Hz) mobilizam Ach satisfatoriamente para a sinapse, conduzindo a uma contração muscular eficaz. Já estímulos maiores (entre 70 e 200Hz) geram fadiga por liberação insuficiente de Ach na fenda sináptica.

Existem vários padrões diferentes para a estimulação do nervo, que variam entre si, principalmente pela frequência da corrente. Os mais utilizados na prática clínica são:

- Estímulo simples (ES).
- *Train-of-four* (TOF).
- Estímulo tetânico (ET).
- Contagem pós-tetânica (CPT).
- *Double-burst* (DBS).

O ES é a excitação com pulsos elétricos de baixa frequência (0,1 a 1Hz). A amplitude da contração evocada será inversamente proporcional à frequência utilizada (pelo já citado fenômeno da liberação ineficaz de Ach diante de demandas maiores). Com a administração de um BNM, a contração diminuirá em paralelo com a proporção de fibras bloqueadas. Assim, a medida da redução da força de contração do músculo reflete o grau de bloqueio neuromuscular.

É importante observar que a resposta ao ES só começa a decair quando aproximadamente 75 a 80% dos receptores nicotínicos são inibidos e apenas desaparece completamente quando 90 a 98% são ocupados. Em vir-



Figura 9.3 – Monitorização da TNM por estimulação elétrica de nervo periférico. Adaptado de Viby-Mogensen⁴.

tude do pouco poder de graduação do bloqueio, o ES tem utilidade restrita na clínica diária.

O TOF é outro método de monitorização de grande uso clínico, por ser mais sensível que o ES e menos doloroso que o ET. Trata-se de uma série de quatro pulsos a uma frequência de 2Hz. Esse método fundamenta-se na observação de que estímulos acima de 0,15Hz reduzem gradativamente a intensidade da resposta evocada até a quarta emissão, obtendo-se, a partir daí, respostas semelhantes. Assim, na presença do BNM, as contrações são reduzidas (e até suprimidas), ainda mais pelo TOF, numa razão diretamente proporcional ao grau do bloqueio neuromuscular (Tabela 9.2).

O ET consiste na emissão de pulsos de altas frequências (30 a 200Hz). Diante disso, a contração mantém-se em razão da liberação exacerbada de Ach, que é rapida-

Tabela 9.2 – Grau do bloqueio neuromuscular baseado na resposta evocada ao TOF pela LATIS

Resposta evocada	Grau do bloqueio neuromuscular (%)
Início da redução de T4*	70 – 75
Supressão de T4*	80
Supressão de T3*	85
Supressão de T2*	85 – 90
Supressão de T1*	100

* T1 a T4: resposta muscular evocada ao 1º – 4º estímulo do TOF.

mente depletada, ocorrendo então a fadiga. Com o uso de BNM, a fadiga é prematura, pois a resposta contrátil não é mantida. O ET é pouco prático, por ser extremamente doloroso e não quantifica a profundidade do bloqueio residual, diferente do TOF.

Há, ainda, a CPT, que corresponde a um ES alguns segundos após o término de um ET, evidenciando um número de respostas inversamente proporcionais ao grau do bloqueio. É útil na vigência de um bloqueio adespolarizante total.

Para avaliar a presença de bloqueio residual, foi criado, por fim, o DBS, que corresponde a dois pulsos tetânicos curtos. A redução da amplitude da segunda contração denota fadiga, logo há bloqueio residual.

Quanto ao local da estimulação, dá-se prioridade a um nervo motor periférico com inervação exclusiva sobre um músculo, também disposto superficialmente para melhor evidenciar a resposta evocada. Em geral, são usados os binômios nervo ulnar/músculo adutor do polegar e nervo facial (ramo oftálmico)/músculo orbicular do olho. É interessante notar que os músculos têm suscetibilidades diversas aos BNM. O diafragma é o músculo mais resistente (início e término da ação do BNM mais precoce) e os músculos periféricos dos membros, os mais sensíveis.

A análise da resposta muscular pode ser subjetiva (avaliação visual ou tátil) ou objetiva (registro gráfico). A avaliação subjetiva, apesar de prática e econômica, é pouco sensível e não avalia a presença de bloqueio residual. A análise objetiva garante uma quantificação da resposta evocada e é obtida mensurando-se a tensão/força (mecanomiografia), a atividade elétrica (eletromiografia) ou a aceleração da contração muscular (aceleromiografia).

Apesar da importância teórica, o método ideal de monitorização neuromuscular ainda é controverso na literatura. A recomendação do Guideline de 2002 do American College of Critical Care Medicine é o uso da monitoriza-

ção clínica e do TOF em todos os pacientes em uso de BNM, com grau de recomendação B. Entretanto, Almeida² constatou, em uma amostra de anesthesiologistas, que apenas 10% utilizavam o monitor de TNM com frequência e 53%, jamais.

COMPLICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS DO USO DE BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR

Além do relaxamento muscular, os BNM são associados, eventualmente, a outros efeitos no organismo, seja por afinidade por outros tipos de receptores, seja por alterações na fisiologia da metabolização da droga. Surgem, assim, alguns dos efeitos adversos e complicações relacionadas a seu uso (Tabela 9.3).

Almeida² realizou uma análise estatística sobre o uso de BNM em uma amostra de anesthesiologistas e constatou como principais complicações presenciadas o bloqueio neuromuscular prolongado (7,1%), o broncoespasmo grave (6,9%) e a curarização residual (5,6%).

Pela ação em paralelo sobre os receptores muscarínicos, os BNM provocam alguns efeitos cardiovasculares importantes, incitando sinais de disautonomia. Hipotensão arterial decorre tanto de bloqueio ganglionar como de liberação histamínica. Taquicardia ou bradicardia (mais comum em crianças) também podem surgir, por ação vagolítica e bloqueio simpático, respectivamente. Esses efeitos podem ser evitados com o uso de atropina.

Outra ação dos BNM, dessa vez sobre os mastócitos, é a liberação de histamina de forma não imunogênica, gerando sinais e sintomas como prurido, broncoespasmo, hipotensão e hipersecreção brônquica. Os bloqueadores

Tabela 9.3 – Características dos fármacos bloqueadores neuromusculares pela LATIS

Fármaco	Duração da ação	Principais efeitos adversos
Succinilcolina	Curta	Hipercalemia, mialgia, liberação de histamina, taquicardia (adultos) ou bradicardia (crianças), aumento da pressão intragástrica, aumento da pressão intraocular, broncoespasmo, hipertermia maligna, rigidez do músculo masseter e dor de garganta
Pancurônio	Longa	Taquicardia moderada por bloqueios vagal e residual
Vecurônio	Média	Bloqueio residual e baixa liberação histamínica
Atracúrio	Média	Liberação de histamina, causando eritema cutâneo e hipotensão arterial
Cisatracúrio	Média	Leve liberação histamínica
Rocurônio	Média	Bloqueio vagal em doses altas

esteroides de amônio com pancurônio e vecurônio estão menos relacionados a esse efeito adverso.

Os agentes despolarizantes têm a propriedade de aumentar a permeabilidade a alguns cátions (íons sódio, cálcio, etc.), elevando com isso a liberação de íons potássio para o meio extracelular. Em pacientes vítimas de grandes queimaduras, traumatismos, lesões com desnervação muscular, acidose metabólica, cardiopatas em uso de diuréticos e outros, esse fato pode resultar em hipercalemia importante, com risco de arritmia e parada cardíaca. Logo, diante de tais situações, o uso de BNM não é indicado.

Os BNM estão envolvidos, ainda, com o aumento da pressão intraocular por meio de mecanismos não bem definidos. Sabe-se, até o momento, da participação da contração dos músculos extraoculares e da dilatação de vasos sanguíneos da coroide nesse processo.

Uma das complicações mais comumente observadas é o bloqueio neuromuscular prolongado, principalmente quando se faz uso dos BNM de longa duração, como pancurônio. Variações genéticas resultando em AchE anômala (reduzindo a metabolização do BNM), uso de fármacos anticolinesterásicos e disfunção hepática e/ou renal (incluindo recém-natos por imaturidade) são algumas situações envolvidas com o bloqueio residual. As principais repercussões desse efeito são respiratórias, incluindo obstrução e redução dos reflexos de vias aéreas, além de fadiga.

A hipertermia maligna é uma condição congênita rara autossômica dominante que cria uma mutação nos canais de cálcio do retículo sarcoplasmático das fibras musculares. Os BNM, assim como os anestésicos, associam-se a essa síndrome por servir de fator desencadeante para a liberação desordenada de cálcio, gerando espasmo muscular intenso, hipertermia grave, por aumentar o metabolismo muscular, taquicardia e acidose metabólica. É uma situação grave, com alta mortalidade (cerca de 65%) e tratada com o uso de dantroleno, que inibe a liberação de cálcio, controle da ventilação e da temperatura.

A síndrome miopática quadriplégica aguda (ou quadriparesia pós-paralítica) também é uma das complicações por BNM (das mais temidas em UTI). Consiste em um quadro de paresia aguda de ambos os membros, com hiporreflexia, mionecrose (elevando os níveis de creatinina fosfocinase [CPK]) e alterações eletromiográficas. Algumas situações parecem contribuir para seu desencadeamento, como déficit nutricional, interações medicamentosas com aminoglicosídeos ou ciclosporinas, hiperglicemia, disfunção hepática ou renal e febre. Dosagens seriadas de CPK e suspensão dos bloqueadores por algum tempo (*drug holidays*) mostram-se úteis na prevenção dessa síndrome.

Dentre, ainda, as condições neuromusculares, os BNM participam da fisiopatologia da polineuropatia do paciente crítico, que conota uma degeneração neuronal e muscular em pacientes graves. Outros fatores de risco associados são hiperglicemia, redução do nível de consciência e uso de nutrição parenteral. A síndrome cursa com tetraparesia ou tetraparalisia, hiporreflexia e alteração eletromiográfica. Não há terapia específica, apenas instituir fisioterapia motora precoce e evitar contato com os fatores de risco.

Uma superdosagem de BNM pode ainda resultar em parada respiratória por bloqueio do diafragma e dos músculos intercostais. Nessa situação, devem-se manter as vias aéreas pérvias, instituir ventilação artificial com pressão positiva e administrar anticolinesterásicos (em caso de intoxicação por agentes bloqueadores competitivos) até a recuperação da TNM e da respiração.

Por fim, há casos descritos como complicações ao uso de BNM de taquifilaxia e miosite ossificante, que consiste em um quadro de ossificação do tecido conjuntivo dos músculos em pacientes paralisados por longos períodos. A fisiopatologia envolve uma anômala diferenciação de fibroblastos em osteoblastos. A terapia, no primeiro caso, consiste na substituição por outro bloqueador neuromuscular e no segundo, fisioterapia motora e até cirurgia, se necessário.

Apesar de não ser consequência direta do uso de BNM, alguns cuidados são de extrema importância para evitar complicações secundárias ao relaxamento muscular prolongado. Dentre elas, destacam-se realizar a profilaxia de trombose venosa profunda, de úlceras de pressão e de córnea. Outra medida essencial é instituir protocolos de analgesia e sedação nos pacientes antes de efetuar o bloqueio da TNM, uma vez que o parâmetro clínico é prejudicado na vigência do BNM. Nesse caso, uma boa estratégia é a adoção do *drug holiday* com redução ou até suspensão da dose, permitindo um exame clínico (incluindo neurológico) mais adequado, avaliando se há persistência da indicação do BNM.

Outra medida essencial é adequar o grau de analgesia e sedação nos pacientes antes de efetuar o bloqueio da TNM, uma vez que o parâmetro clínico é prejudicado na vigência do BNM.

ANTAGONISTAS DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

A reversão do bloqueio neuromuscular é realizada pelos anticolinesterásicos. Eles podem ligar-se à AchE, inativando-a e impedindo a degradação da Ach da fenda

sináptica, como também podem agir nas regiões pós ou pré-sinápticas, sendo essa última por meio do aumento do influxo do íon cálcio, promovendo a mobilização das vesículas com Ach para a zona ativa pré-sináptica.

Os antagonistas mais usados para os bloqueios adespolarizantes na prática clínica são o edrofônio, a neostigmina e a piridostigmina. Esses dois últimos inibem a pseudocolinesterase, enzima plasmática que metaboliza a succinilcolina, obtendo, dessa forma, prolongamento do tempo de bloqueio pela droga.

Os anticolinesterásicos apresentam início de duração rápido, com tempo de meia-vida de 60 a 120min, metabolismo por colinesterases hepáticas, principalmente, e pela AchE da fenda sináptica em menor proporção. A excreção é predominantemente renal. Dessa forma, não é indicado o uso em pacientes com distúrbios hepáticos e renais.

A dosagem é dependente da recuperação da resposta muscular, avaliada pelos métodos de monitorização. Indica-se que bloqueios de longa duração sejam revertidos quando houver 15 a 20% de recuperação da resposta muscular, bem como recuperação de 10% para os BNM de ação intermediária.

Na ausência de monitorização, recomenda-se a dose de 0,05mg/kg de neostigmina ou 1mg/kg de edrofônio. Sabe-se que a neostigmina é o anticolinesterásico mais usado e com maior eficácia sobre bloqueios profundos. O edrofônio, no entanto, é o menos potente, com baixa eficácia sobre os bloqueios de longa duração. Não é recomendado ultrapassar a dose máxima para antagonizar os bloqueios, pois os anticolinesterásicos não apresentam eficácia além do efeito-teto.

Quanto aos efeitos colaterais, os anticolinesterásicos agem não apenas sobre a fenda sináptica da placa motora, mas também sobre receptores muscarínicos pós-ganglionares parassimpáticos. Dessa forma, os pacientes podem apresentar bradicardia, broncoespasmo, sudorese, lacrimejamento, miose, salivação, aumento da peristalse intestinal, náuseas, vômitos, distúrbios da condução cardíaca, bem como retardo e bloqueio atrioventricular. Para tanto, é preciso cautela com pacientes asmáticos e cardiopatas em uso de β -bloqueadores e digitálicos. Devem-se, então, administrar drogas anticolinérgicas, como atropina e glicopirrolato, para amenizar tais efeitos. A combinação mais usada é atropina e neostigmina (0,04mg para cada 1mg).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ação dos BNM pode ser influenciada por diversas variáveis, tanto relacionadas a condições intrínsecas do

paciente quanto a fatores exógenos como o uso concomitante de outras drogas. Nesse último caso, deve-se atentar para as possíveis complicações dessa interação.

O mecanismo dessa interação pode ocorrer por interferência na biotransformação dos BNM ou alteração na TNM. As principais drogas envolvidas são anestésicos venosos, inalatórios e locais, antibióticos e organofosforados.

Dentre os anestésicos, a interação dos inalatórios com os BNM se dá por depressão do SNC, vasodilatação periférica (aumentando a concentração do BNM em nível muscular) e redução da sensibilidade da membrana pós-juncional à despolarização. Já os venosos reduzem a interação da Ach com o receptor pós-sináptico e os anestésicos locais têm sua ação pré ou pós-sináptica. Assim, os BNM têm sua ação potencializada.

O bloqueio neuromuscular pode ser amplificado por alguns antibióticos. Dentre eles, destacam-se os aminoglicosídeos, as polimixinas, as tetraciclinas e a lincomicina. É importante ressaltar que essa interferência é mais frequente quando a administração é venosa ou intraperitoneal. O provável mecanismo de interação seria o bloqueio de canais de cálcio pré-sinápticos produzido pelos antimicrobianos, reduzindo a liberação de Ach.

Os organofosforados alteram a biotransformação das moléculas de Ach, inibindo a colinesterase plasmática, prolongando o tempo de ação da succinilcolina, por exemplo. Os corticoides são também outra classe de drogas que interagem com os BNM, potencializando a miopatia envolvida com os relaxantes musculares.

REFERÊNCIAS

1. PAPAZIAN, L. et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. England J. Med.*, v. 363, p. 1107-1116, 2010.
2. ALMEIDA, M. C. S. O uso de bloqueadores neuromusculares no Brasil. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 54, n. 6, p. 50-64, 2004.
3. MURRAY, M. J. et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit. Care Med.*, v. 30, n. 1, p. 142-156, 2002.
4. VIBY-MOGENSE, J. Neuromuscular monitoring. Disponível em: http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/anesthesia/content/v03/030480r00.htm. Acesso em: 25/02/2011.

LEITURA COMPLEMENTAR

- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2006. p. 197-209.
- CANGIANI, L. M.; POSSO, I. de P.; POTÉRIO, G. M. B.; NOGUEIRA, C. S. *Tratado de Anestesiologia SAESP*. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 507-571.

- CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 159-165.
- FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 186-204.
- GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; HIES, A. S.; TAYLOR, P. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p. 109-122.
- GUIMARÃES, H. P.; FALCÃO, L. F. R.; ORLANDO, J. M. C. **Guia Prático de UTI**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 1561-1566.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 85-90.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia: básica & clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 360-374.
- KNOBEL, E. **Condutas no Paciente Grave**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 1667-1671.
- MANICA, J. et al. **Anestesiologia, Princípios e Técnicas**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 621-657.
- MARINO, P. L. **The ICU Book**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkes, 2007.
- MORO, E. T.; MÓDOLO, N. S. P. Indução anestésica com a técnica de sequência rápida, **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 54, n. 4, p. 595-606, 2004.
- MURPHY, G. S. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment and relevance in the postoperative period. **Minerva Anesthesiol.**, v. 72, p. 97-109, 2006.
- PEDERNEIRAS, S. G. Interação de drogas com relaxantes. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 38, n. 1, p. 63-73, 1988.
- RANG, H. P.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Rang & Dale Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 144-177.
- SESSLER, C. N. Train-of-four to monitor neuromuscular blockade?. **Chest**, v. 126, n. 4, p. 1018-1022, 2004.
- TOBIN, M. J. **Principles and Practices of Mechanical Ventilation**. 2. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2006. p. 1101-1102.

Farmacoterapia do *Status Epilepticus*

Fernando Tenório Gameleira ♦ Daise Patrícia Firmiano Nicácio ♦
Isabel Camila Gonzaga Amorim ♦ Jully Moura Galvão de Araújo

DEFINIÇÃO

Na unidade de terapia intensiva (UTI), crises epiléticas e estado de mal epilético (EME) podem ser vistos em dois grandes grupos: em pacientes internados em decorrência de crises epiléticas contínuas ou repetitivas, que exigem tratamento intensivo; e em pacientes internados por motivos médicos ou cirúrgicos, que desenvolvem essas crises durante o curso de sua internação na UTI.

O EME é qualquer crise epilética que dure mais de 30min ou crises intermitentes das quais o paciente não recupere a consciência por mais de 30min. A justificativa para a escolha de 30min baseou-se na duração mínima necessária para resultar em lesão neuronal em modelos animais. Bleck definiu EME como convulsões contínuas ou repetidas que duram mais de 20min. Mais recentemente, Lowenstein sugeriu que a definição teórica baseada no aparecimento de lesões neuronais é de valor questionável, dada a complexidade dessa relação em seres humanos. Eles sugeriram que “não se deve esperar 10min ou mais antes de se iniciar um protocolo de tratamento para EME”. Treiman¹ definiu o tempo mínimo de duração das crises para caracterizar o EME em 10min. A justificativa é de que crises com duração superior a 5 ou 10min têm probabilidade muito pequena de desaparecerem espontaneamente e tendem a se perpetuar na ausência do tratamento imediato.

O EME é dividido em três fases: inicial, estabelecido e refratário. O estado inicial consiste nos primeiros 30min do EME, durante o qual os mecanismos fisiológicos compensam

a maior atividade metabólica do organismo. O estado estabelecido é definido como uma fase além de 30min, em que a crise epilética continua, apesar do tratamento no estado inicial. É nessa fase que os mecanismos de compensação fisiológica começam a falhar. Se as crises continuam por 60 a 90min após o início da terapia, estabelece-se o estado refratário.

CLASSIFICAÇÃO

O EME pode ser dividido com base na semiologia das crises:

- EME generalizado, subdividido em: (1) EME convulsivo generalizado, que pode ser tônico-clônico, tônico, clônico ou mioclônico; e (2) EME não convulsivo generalizado, cujo protótipo é o estado de mal de ausência.
- EME parcial, que se subdivide em: (1) EME parcial simples, em que a consciência é preservada (por exemplo, somatosensitivo, com déficit motor ictal, afásico, etc.); e (2) EME parcial complexo, quando ocorre comprometimento da consciência em diversos graus, desde bradipsiquismo leve até coma profundo.

O EME sutil caracteriza-se por comprometimento da consciência associado a manifestações motoras discretas; por exemplo, mioclonias irregulares restritas a um pequeno segmento corporal.

ETIOLOGIA

As causas do EME são variadas e o tratamento da causa subjacente pode ser crucial. É muitas vezes difícil, no entanto, identificar uma etiologia isolada, pela presença de múltiplos fatores que diminuem o limiar convulsivo. A principal causa das crises é a retirada da droga antiepiléptica (DAE) sem orientação médica. Outros fatores etiológicos e seus respectivos tratamentos são evidenciados na Tabela 10.1. Dentre os fatores etiológicos, ressalta-se ainda o uso abusivo de fármacos que favorecem a redução do limiar convulsivo, os quais são citados no Quadro 10.1.

Tabela 10.1 – Fatores etiológicos e tratamentos do EME

Fatores etiológicos	Tratamento do EME
Retirada da DAE sem consentimento médico	Retomada da medicação
Infecção no SNC: meningite, encefalite, abscesso cerebral	Antibioticoterapia adequada
Infecção sistêmica/seps	Antibioticoterapia adequada
Hiponatremia grave	Repor sódio + tomada de precauções para evitar mielinólise pontina central
Porfíria aguda intermitente	Retirar drogas que precipitaram a crise de porfíria + glicose IV
Intoxicação por isoniazida	Administração de piridoxina
Intoxicação por antidepressivos tricíclicos ou outros agentes antimuscarínicos	Administração de fisostigmina
Abstinência de piridoxina	Administração de piridoxina
Púrpura trombocitopênica	Plasmaférese
Desequilíbrios de eletrólitos: hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnesemia (especialmente em alcoólicos)	Reposição eletrolítica adequada
Hipoglicemia, hiperglicemia com o estado hiperosmolar (ambos podem provocar EME)	Reposição de glicose ou insulino-terapia

Adaptado de Khaled².

Quadro 10.1 – Medicamentos associados à diminuição do limiar convulsivo

- Antidepressivos, principalmente a bupropiona e a maprotilina
- Neurolépticos, principalmente as fenotiazinas e a clozapina
- Lítio
- Baclofeno
- Fenitoína em níveis supratrapêuticos
- Teofilina
- Analgésicos: fentanila, meperidina e tramadol
- Retirada de opioides
- Retirada da benzodiazepina
- Barbitúricos
- Antibióticos: β-lactâmicos (cefazolina), carbapenêmicos (imipeném), quinolonas, isoniazida (tratamento com vitamina B6), metronidazol
- Medicações antiarrítmicas: lidocaína, mexiletina, digoxina
- Meios de contraste radiológico
- Imunomoduladores: ciclosporina, tacrolimo, interferonas
- Agentes quimioterápicos: agentes alquilantes, como clorambucila e bussulfano

Adaptado de Khaled².

CONSEQUÊNCIAS NO ORGANISMO

Ocorre uma série de alterações no organismo em consequência do EME. As perturbações fisiológicas mais importantes são febre, arritmias cardíacas e alterações das pressões arterial e vascular pulmonar e bioquímicas no sangue. Especificamente, ocorrem, em cada sistema, outras modificações, como mostra a Tabela 10.2.

TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

O início precoce do tratamento é determinante para o prognóstico. Para tanto, é essencial o diagnóstico correto, o que pode ser difícil para o médico menos atento. Em seres humanos, a intervenção nos primeiros 30min do início da crise foi associada a 80% de resposta às drogas de primeira linha. A taxa de resposta diminuiu com intervalos mais longos para o início do tratamento, de modo que mais de 60% dos pacientes que estavam em EME há mais de 2h antes do início do tratamento não responderam ao tratamento de primeira linha. Infelizmente, o retardo no diagnóstico, principalmente nos casos de EME não convulsivo com comprometimento da consciência, pode demorar vários dias.

978-85-7288-950-6

Tabela 10.2 – Consequências do EME no organismo

Pulmões	Em virtude do excesso de atividade anaeróbia, pode haver tanto a acidose metabólica quanto a respiratória e o pH da gasometria arterial é frequentemente considerado abaixo do normal no EME. Pode haver aumento da pressão vascular pulmonar e edema pulmonar decorrente de hiperatividade simpática
Coração	A exacerbação simpática pode causar taquicardia. Em um estudo realizado por Boggs, arritmias potencialmente fatais foram relatadas em 58% dos pacientes
Músculo	Como resultado da atividade convulsiva contínua, a conversão para o metabolismo anaeróbico contribui para a acidose láctica e pode haver rabdomiólise
Rins	A rabdomiólise pode levar a falência renal
Bioquímica sanguínea	A desmarginação de neutrófilos ocorre com o estresse da convulsão. Em pacientes sem infecção subjacente, número elevado de leucócitos (acima do limite superior de laboratório) estava presente em até 63% deles
Sinais vitais: pressão sanguínea	O estágio inicial do EME apresenta aumento da pressão arterial sistêmica e na resistência vascular periférica. Se o estado torna-se prolongado, a pressão sanguínea normaliza-se ou até começa a cair, com consequente hipotensão
Temperatura	Com o avanço da convulsão, a temperatura do corpo se eleva
Frequência respiratória	O paciente em EME tem muitas vezes alteração transitória da frequência respiratória e do volume corrente
Eletrólitos	A acidose e a necrose muscular podem causar hipercalemia
Glicemia	Inicialmente, pode haver hiperglicemia pelo aumento das catecolaminas, mas, em EME prolongados, o aumento da produção de insulina pode resultar em hipoglicemia

Adaptado de Bassin³.

Suporte básico de vida

Vias aéreas, respiração e circulação devem ser estabilizadas imediatamente e acesso venoso obtido. A pressão arterial deve ser monitorizada, especialmente se as convulsões persistirem por mais de 30min, quando a autorregulação começa a falhar e a perfusão cerebral torna-se cada vez mais dependente da pressão arterial sistêmica. A glicose deve ser administrada inicialmente a todos os pacientes com tiamina (100mg, via intravenosa [IV]), sobretudo a pacientes alcoólatras ou desnutridos. Os estudos de laboratório devem incluir bioquímica básica, níveis de anticonvulsivante, toxicológico de urina e sangue, hemograma e análise de urina para a evidência de infecção. Exames de neuroimagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) devem ser solicitados se o paciente não era epilético. Se a etiologia não for estabelecida nesse momento, um exame do líquido cefalorraquidiano deve ser feito para excluir infecção do sistema nervoso central (SNC). O exame complementar mais específico (e mais esquecido) é o eletroencefalograma (EEG), que deve ser feito imediatamente em todos os pacientes em que se suspeita de EME. O tratamento, no entanto, não deve ser atrasado pela espera do resultado desses exames.

Benzodiazepínicos de primeira linha (lorazepam e diazepam)

Os benzodiazepínicos, geralmente diazepam ou lorazepam, são as drogas de primeira linha para o tratamento do EME. O lorazepam apresentou vantagens em relação às outras drogas: pode ser administrado rapidamente e seu efeito antiepilético dura de 12 a 24h. Essa droga liga-se mais fortemente aos receptores no cérebro e apresenta menor risco de crises recorrentes. Portanto, o lorazepam via IV é a droga de primeira escolha no EME. Todos os benzodiazepínicos e a fenitoína apresentam o risco de depressão respiratória e hipotensão e, portanto, o médico deve estar preparado para intubar a via aérea ou administrar vasopressores, se necessário.

Esquema de administração:

- Diazepam é administrado na dose de 20mg via IV.
- Lorazepam é ministrado em 4mg, via IV, em intervalos de 2min aproximadamente. Se as crises não se findarem após 8mg de lorazepam, outro agente deve ser iniciado.

Fosfenitoína versus fenitoína

A fenitoína sozinha, em 18 a 20mg/kg de infusão IV, é considerada uma opção de primeira linha no tratamento adequado do EME. Deve ser usada logo após a administra-

ção de benzodiazepínicos. A fosfenitoína oferece, porém, claras vantagens em relação à fenitoína:

- Pode ser administrada diluída, ao passo que a diluição da fenitoína causa a precipitação da droga.
- Pode ser usada por via intramuscular (IM).
- A taxa de infusão é três vezes mais rápida com a fosfenitoína: as taxas de infusão de fenitoína são limitadas a 50mg/min para evitar os potenciais efeitos colaterais de arritmia e hipotensão. Por outro lado, a fosfenitoína (um éster de fosfato solúvel em água, pró-fármaco de fenitoína com um pH neutro) pode ser administrada a 150mg/min, sem, essencialmente, nenhum risco de reação no local da infusão.
- As concentrações plasmáticas terapêuticas da fenitoína são atingidas mais rapidamente com fosfenitoína do que com a fenitoína.

Ambas as drogas podem causar hipotensão e complicações cardíacas.

Embora a fosfenitoína seja uma alternativa mais cara, os custos do tratamento das complicações do uso de fenitoína IV podem ser substancialmente mais elevados. Infelizmente, essa droga ainda não está disponível no Brasil.

Tanto a fenitoína quanto a fosfenitoína podem exacerbar as crises epilépticas generalizadas primárias, como as crises de ausência ou mioclonias massivas.

Fenobarbital

Age nos receptores GABA_A, e os seus efeitos colaterais incluem depressões respiratória e miocárdica. Por isso, a administração contínua de barbitúricos exige suporte com ventilação mecânica, vasopressores e acompanhamento contínuo com EEG. Altas doses de barbitúricos também podem causar paralisia dos cílios respiratórios.

O fenobarbital tem meia-vida elevada em adultos (de 50 a 150h) e é um sedativo potente, que pode contribuir com o coma e provocar alterações na avaliação neurológica em pacientes criticamente enfermos. Não existe diferença significativa na eficácia entre lorazepam (0,1mg/kg) e fenobarbital (15 a 20mg/kg). Se um paciente não tiver respondido ao lorazepam ou à fenitoína, a taxa de resposta adicional ao fenobarbital é de apenas 2,1%. Recomenda-se uma estratégia de tratamento mais definitiva para os pacientes que não tiverem respondido a um, ou no máximo dois, dos agentes de primeira linha.

Valproato de sódio intravenoso

Uma das grandes promessas de nova terapêutica é o uso de valproato (VPA) via IV. Essa droga antiepiléptica é tão eficaz quanto a fenitoína na resolução do estado epiléptico.

Além de ser tratamento bem-sucedido para o estado de mal convulsivo generalizado, a eficácia do VPA via IV tem sido observada em estudos envolvendo estados epilépticos não convulsivos com crises parciais complexas, de ausência e mioclônico, inclusive nas mioclonias pós-anóxicas.

Em relação à segurança e à tolerabilidade, o VPA via IV é vantajoso, pois não possui os efeitos adversos observados em benzodiazepínicos, fenobarbital e fenitoína. Raramente está associado a eventos adversos cardiovasculares, como hipotensão ou arritmia, mesmo quando administrado em altas doses com infusões rápidas, e não provoca depressão respiratória. O VPA, porém, não é totalmente livre de efeitos negativos e pode causar coagulopatia como resultado de trombocitopenia, disfunção plaquetária, hipofibrinogenemia e deficiências de fatores da coagulação múltipla (por exemplo, fator de von Willebrand, fatores vitamina K-dependentes da coagulação e fator XIII). Também pode provocar encefalopatia hiperamonêmica, parkinsonismo e, raramente, pancreatite e insuficiência hepática.

O VPA via IV foi aprovado no Brasil há pouco tempo e deve ser considerado como droga de escolha para o tratamento do EME, principalmente nas epilepsias generalizadas primárias ou secundárias, mas também nas crises focais com ou sem generalização secundária.

Tratamento do estado de mal epiléptico refratário

EME refratário é definido como crises em curso, apesar da utilização de dois agentes de primeira linha, geralmente um benzodiazepínico associado à fenitoína ou ao fenobarbital. Essas drogas causam depressão respiratória e hipotensão, por isso os pacientes devem ser intubados e transferidos para uma UTI.

Barbitúricos de segunda linha (pentobarbital e tiopental)

O tiopental é metabolizado pelo fígado e deve ser retirado lentamente 24h depois do fim das crises epilépticas. Sua meia-vida é de 3 a 11h.

Esquema de administração:

- Dose: 2 a 4mg/kg em *bolus*, seguidos por infusão contínua de 3 a 5mg/kg/h.

O pentobarbital tem ação um pouco mais lenta que o tiopental. Embora a meia-vida do pentobarbital seja de 20 a 30h, o paciente começa a despertar algumas horas após a concentração plasmática começar a cair.

Esquema de administração:

- Dose: *bolus* de 5mg/kg. Uma infusão de 0,5 a 10mg/kg/h depois do *bolus* inicial geralmente causa supressão.

Midazolam

Ele também age nos receptores GABA_A. Numerosos estudos clínicos têm demonstrado que *bolus* de midazolam promovem o rápido controle das crises não responsivas aos tradicionais agentes anticonvulsivantes de primeira, segunda e até terceira linhas. Ele é usado preferencialmente em relação aos barbitúricos, por ter ação mais rápida e menos efeitos hemodinâmicos. Sua maior vantagem sobre o lorazepam no quadro agudo é que ele possui alta solubilidade em água e tem início de ação mais rápido quando administrado por via IM, o que faz dessa escolha um atrativo quando o acesso IV seguro é inalcançável. Relatos de hipotensão clinicamente significativa são raros, e a sedação é rapidamente revertida após a infusão ser interrompida. O uso prolongado de midazolam é limitado pela taquifilaxia, exigindo doses crescentes.

Esquema de administração:

- Dose: 0,2mg/kg, seguidos de *bolus* 0,2 a 0,5mg/kg a cada 5min até o fim da crise ou até se atingir uma dose de 2mg/kg.

Propofol

Também é um agonista do receptor GABA_A. Diversos estudos e relatos de caso documentaram a eficácia do propofol no tratamento do EME refratário, tanto convulsivo quanto não convulsivo. O propofol tem início de ação rápido, é altamente lipossolúvel, rapidamente distribuído nos compartimentos corporais, tem pouca propensão a se acumular e é rapidamente revertido após o término do uso. Por isso, é a droga de escolha na sedação de pacientes criticamente enfermos. A suspensão abrupta da infusão tem sido associada a crises recorrentes. Não há consenso sobre o tempo em que o coma induzido deve ser mantido depois do término das crises, mas 12 a 24h é a duração mais comum. Os efeitos colaterais mais frequentes são hipotensão arterial, bradicardia, depressão respiratória, hipertrigliceridemia e agravamento da anemia. Recentemente foi descrita a síndrome induzida por propofol, que consiste em acidose metabólica, insuficiência cardíaca, rabdomiólise, hipotensão arterial e morte. Os principais fatores de risco para efeitos colaterais do propofol são infusão prolongada (> 48h), doses altas (> 5mg/kg/h), ferimento grave na cabeça e uso concomitante de catecolaminas ou esteroides.

Esquema de administração:

- Dose inicial de 1 a 2mg/kg é seguida de 1 a 2mg/kg em *bolus* a cada 3 a 5min, até o final das crises ou até chegar ao máximo de 10mg/kg.

Prognóstico

A mortalidade no EME varia muito de acordo com a sua duração. Segundo um estudo de Towne, a mortalidade em EME prolongado foi de 32%, ao passo que no EME de curta duração foi de apenas 2,7%. Os fatores de risco para mortalidade incluem crises refratárias, etiologia sintomática aguda (por exemplo, hipóxia ou infecções do SNC), ventilação mecânica e idade avançada (> 70 anos). Alterações cardiovasculares durante o estresse do EME, complicações médicas e tratamento em excesso também podem influenciar na mortalidade geral. Coma provocado por EME não convulsivo também tende a ter pior prognóstico. Por fatores ainda insuficientemente esclarecidos, o EME não convulsivo tem mortalidade mais elevada do que o EME convulsivo, o que reforça a necessidade de diagnóstico precoce dessa situação.

NOVAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS

As novas drogas antiepilépticas têm demonstrado eficácia tanto no tratamento adjuvante como em monoterapia; apresentam também, em algumas situações, melhor tolerabilidade e características farmacocinéticas mais favoráveis, com menor potencial para interações medicamentosas em relação aos fármacos antiepilépticos tradicionais. No entanto, ainda não há informação suficiente a respeito da segurança e da eficácia dessas drogas para serem utilizadas como primeira opção.

Atualmente, há sete novas drogas antiepilépticas aprovadas pela Food and Drug Administration: gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam e zonisamida. No Brasil, porém, as únicas drogas disponíveis são lamotrigina, gabapentina, topiramato e vigabatrina.

Lamotrigina

A lamotrigina é uma DAE derivada da feniltiazina. Considera-se que aja por um efeito inibidor nos canais de sódio, estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios. O benefício da lamotrigina já foi demonstrado em pacientes portadores de epilepsias com crises generalizadas, parciais simples e complexas, tanto como terapia adjuvante como em monoterapia em crianças e adultos. Sua principal vantagem é ser bem-tolerada em idosos. Dose média diária: 100 a 400mg.

Esquema de administração:

- Dose inicial: 0,6mg/kg/dia durante duas semanas.
- 0,6mg/kg, duas vezes ao dia, na terceira e quarta semanas.
- Aumento de 1,2mg/kg/dia a cada uma ou duas semanas, até atingir a dose de manutenção de 5 a 15mg/kg/dia.
- Doses usuais em monoterapia são de 200 a 500mg/dia para adultos, com a cautela de fazer a titulação lenta.

Gabapentina

Apresenta ação antiepiléptica fraca, e por isso é usada principalmente no tratamento da dor neuropática.

Topiramato

É considerado um fármaco antiepiléptico de largo espectro, graças a vários mecanismos de ação anticonvulsivante – bloqueio dos canais de sódio, potencialização da ação gabaérgica e antagonismo de receptores glutamatérgicos (aminoácidos excitatórios). Tem demonstrado eficácia no tratamento das epilepsias localizadas refratárias como terapêutica adjuvante. Tem-se proposto sua utilidade como monoterapia para o tratamento inicial das epilepsias. Seu metabolismo sofre influência de fármacos indutores de enzimas hepáticas, tendo sua meia-vida diminuída com o uso concomitante desses fármacos. Não tem demonstrado toxicidade significativa, sendo os efeitos cognitivos – lentificação psicomotora e dificuldades na linguagem – os mais enfatizados. Estes podem ser minimizados com o aumento gradual e lento da dose, iniciando-se com 12,5 a 25mg/dia, com incrementos semanais de 12,5 a 25mg/dia. Outros efeitos adversos relatados são nefrolitíase, parestesias (geralmente secundárias à hipocalcemia), cefaleia, sonolência, irritabilidade e depressão. Sua principal vantagem é não provocar ganho de peso. É indicado como tratamento adjuvante de crises parciais e generalizadas (primárias ou secundárias) refratárias em adultos e crianças acima de 2 anos de idade. Algumas vezes, a utilização do topiramato como DAE adjuvante é determinante no controle do EME refratário.

Esquema de administração:

- Em crianças: 3 a 6mg/kg/dia, por via oral (eventualmente pode chegar a 10mg/kg/dia).
- Em adultos: 100 a 400mg/dia, por via oral (eventualmente pode chegar a 1.000mg/dia).

Vigabatrina

É um inibidor irreversível da enzima GABA transaminase; exerce sua ação antiepiléptica pelo aumento da disponibilidade do GABA nas sinapses do SNC. A vigabatrina, pela possibilidade de provocar déficits irreversíveis da visão, tem seu uso restrito aos espasmos em flexão da síndrome de West (essa situação é considerada, por muitos autores, como uma forma de EME).

Esquema de administração:

- 50 a 150mg/kg/dia, por via oral.

ESTADO DE MAL EPILEPTICO NÃO CONVULSIVO

Definição e diagnóstico

O estado de mal epilético não convulsivo (EMENC) apresenta-se em pacientes sem manifestações convulsivas evidentes, porém com um espectro de alterações da consciência que varia desde leve bradipsiquismo até coma profundo. Nesse contexto, pode ser a causa do coma ou um fator complicador e perpetuante deste. Por esse motivo, todos os pacientes com alteração da consciência sem um mecanismo subjacente convincente devem ser submetidos a um EEG de urgência. Esse exame deveria estar disponível em todas as UTI e serviços de urgência/emergência, para permitir o diagnóstico em tempo hábil. O EMENC também pode se manifestar como alterações comportamentais dos mais diversos tipos e alterações sensoriais ou vegetativas. No Quadro 10.2, encontram-se situações de alerta que devem ser consideradas para a suspeita do EMENC. Os diagnósticos diferenciais habituais do EMENC incluem desde distúrbios psiquiátricos até simulação ou transe espirituais.

Inclui EME parcial complexo e estado de ausência. Vale frisar que o EMENC pode ser a primeira manifesta-

Quadro 10.2 – Situações em que um EMENC deve ser considerado para o diagnóstico

- Coma pós-ictal prolongado (> 2h) após convulsões tônico-clônicas generalizadas
- Estado mental alterado associado a contraturas e piscadelas e/ou flutuação do estado mental
- Estado mental alterado de etiologia desconhecida, especialmente se há histórico de convulsões
- Alteração mental prolongada, particularmente em idosos
- Pacientes com AVE, com quadro clínico muito pior que o esperado

Adaptado de Quagliato⁴.

ção da epilepsia em pacientes de qualquer idade. Os EMENC são comuns em pacientes críticos, e o intensivista não deve esquecer essa possibilidade. Na UTI geral, 8% dos pacientes em coma, sem quaisquer evidências prévias de epilepsia, apresentam o EMENC como causa ou complicação do coma. O EMENC ocorre em cerca de 48% dos pacientes que permanecem em coma após uma convulsão e em 20% dos que apresentam lesões cerebrais agudas estruturais, incluindo trauma. Por esses motivos, o intensivista deve estar familiarizado com esse diagnóstico tanto quanto com as situações clínicas mais frequentes do dia a dia da UTI.

Tanto o estado de ausência quanto o estado de mal parcial complexo caracterizam-se por alterações no nível de consciência e comportamento com nenhuma ou mínima atividade motora. O início é súbito ou gradual e a duração pode ser de minutos (5 a 30min), dias ou meses.

Tratamento e prognóstico

O uso abreviado de EEG na sala de emergência ou de monitorização contínua do EEG nas UTI tem melhorado o diagnóstico do EMENC e permitido um tratamento mais precoce e eficaz.

Nas situações em que o comprometimento da consciência no EMENC seja discreto (sobretudo em idosos), deve-se considerar a possibilidade de tratamento com DAE por via oral, pois o tratamento mais agressivo, principalmente com ventilação mecânica associada, parece piorar o prognóstico nesse subgrupo de pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As convulsões ocorrem em pacientes criticamente enfermos, em condições diversas. Em todas as situações, é fundamental

Tabela 10.3 – Protocolo de tratamento para adultos do Columbia University Comprehensive Epilepsy Center, 2006

Tempo	Ação
0 – 5min	Diagnosticar; fornecer oxigênio; ABC; obter acesso venoso; começar a monitorizar ECG; tirar sangue para magnésio, cálcio, fósforo, hemograma completo, teste de função hepática, níveis de DAE, gasometria arterial, troponina; exame toxicológico (urina e sangue)
6 – 10min	Tiamina 100mg IV; 50mL de solução glicosada IV, a menos que os níveis adequados de glicose sejam conhecidos Lorazepam 4mg IV por 2min; se ainda em crise, repita 1 a cada 5min. Se não tiver acesso rápido IV, administrar diazepam 20mg, via retal, ou midazolam 10mg, vias intranasal, vestibular ou IM
10 – 20min	Se as crises persistirem, introduzir fosfenitoína 20mg/kg, via IV, de 150mg/min, com monitorização da pressão arterial e ECG. Essa etapa pode ser ignorada inicialmente, especialmente se preceder ao midazolam ou ao propofol, ou executada simultaneamente com a próxima etapa; se for feita simultaneamente, a frequência de administração pode ser retardada Valproato via IV é alternativa razoável para fosfenitoína nesse momento
10 – 60min	Se as crises persistirem, administre um dos seguintes (a intubação normalmente é necessária, exceto para o valproato): Midazolam CIV – Carga: 0,2mg/kg; repetir 0,2 a 0,4mg/kg <i>bolus</i> a cada 5min até que as crises parem, até um máximo de dose total de 2mg/kg. CIV frequência inicial: 0,1mg/kg/h. CIV intervalo de dose: 0,05 a 2,9mg/kg/h; titular EEG para controle de crises ou de supressão. Se ainda em crise, adicionar ou mudar para propofol ou pentobarbital ou Propofol CIV – Carga: 1 a 2mg/kg; repetir 1 a 2mg/kg <i>bolus</i> a cada 3 a 5min, até as convulsões pararem, até a dose total máxima de 10mg/kg. Taxa inicial CIV: 2mg/kg/h. CIV intervalo de dose: 1 a 15mg/kg/h; titular EEG para controle de crises ou de supressão. Se ainda em crise, adicionar ou mudar para midazolam ou pentobarbital. Evite usar mais que 5mg/kg/h por vários dias para minimizar o risco de síndrome da infusão do propofol. Observar CPK, triglicérides e ácido-base ou Valproato via IV: 30 a 40mg/kg durante aproximadamente 10min. Se ainda em crise, adicional de 20mg/kg por aproximadamente 5min. Se, ainda assim, em crise, adicionar ou mudar para CIV midazolam ou propofol ou Fenobarbital IV: 20mg/kg, via IV, em 50 a 100mg/min. Se ainda em crise, adicionar ou mudar para CIV midazolam, propofol ou pentobarbital
> 60min	Pentobarbital CIV – Carga: 5mg/kg até 50mg/min; repetir 5mg/kg <i>bolus</i> até as convulsões cessarem. CIV taxa inicial: 1mg/kg/h. CIV intervalo de dose: 0,5 a 10mg/kg/h. Começar monitorização com EEG logo que possível, se o paciente não despertar rapidamente ou se qualquer tratamento CIV for usado

Adaptado de Khaled².

identificar as possíveis causas ou colaboradores, especialmente os fatores reversíveis, como distúrbios metabólicos, hipóxia, febre e medicamentos. Para EME, é imperativo que se inicie o tratamento o mais rapidamente possível e que seja tratado até que o sucesso seja verificado com EEG ou o paciente retorne ao estado mental normal. Crises não convulsivas são subdiagnosticadas. A maioria das convulsões em pacientes em estado crítico é não convulsiva e pode ser detectada apenas com monitorização com EEG. Os autores recomendam a monitorização contínua com EEG em pacientes criticamente doentes com alteração do estado mental, especialmente se houver dano cerebral agudo concomitante, epilepsia prévia, convulsão clínica prévia ou EME, flutuação no estado mental, coma, movimentos anormais dos olhos ou espasmos sutis.

O início precoce da intervenção terapêutica é muito mais importante do que a escolha do agente utilizado. Portanto, há relação direta do tempo com a conduta adequada (Tabela 10.3).

CASOS CLÍNICOS ILUSTRATIVOS

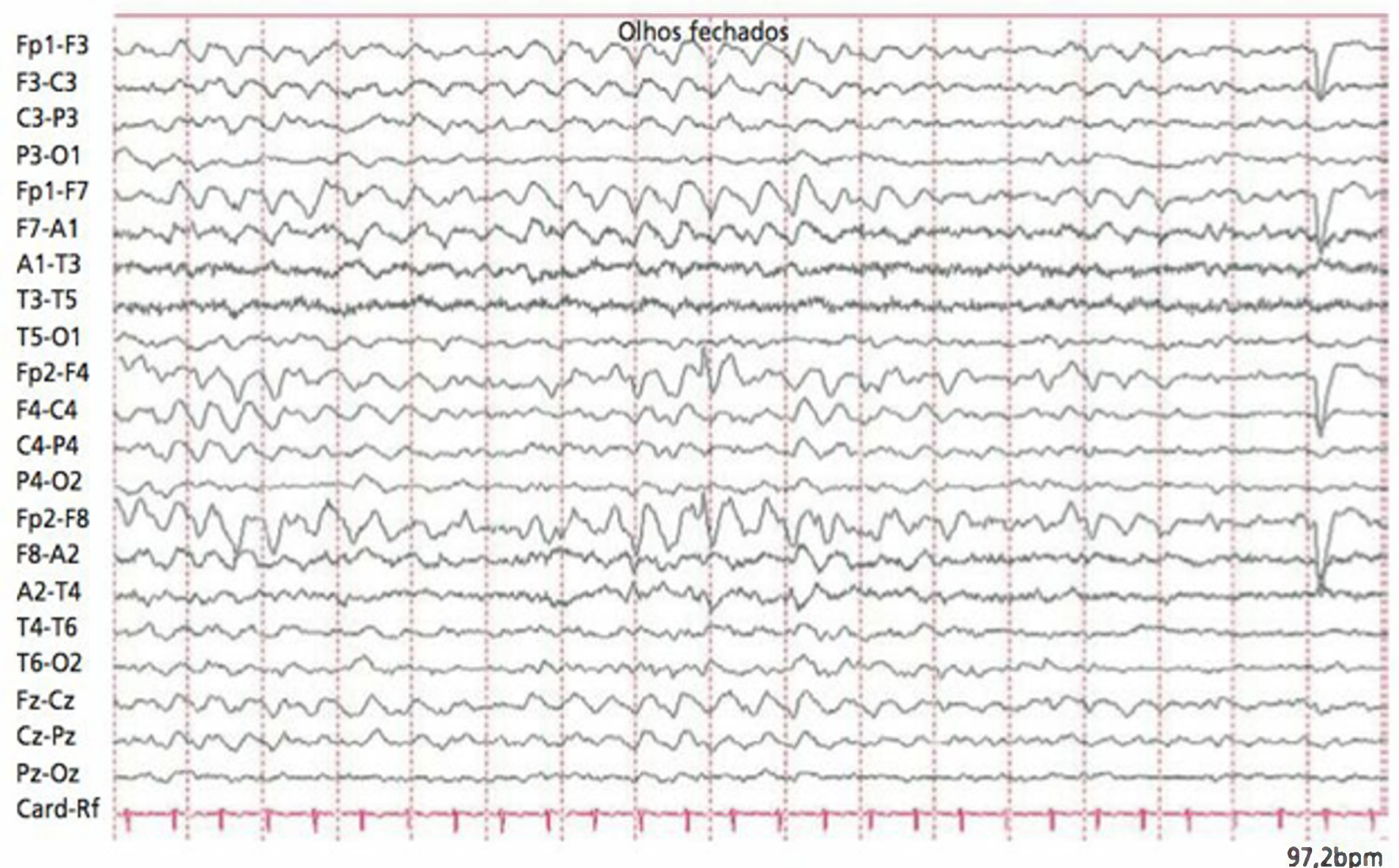
Caso 1: Paciente do sexo feminino, de 36 anos, submeteu-se à embolização, por meio de radiologia intervencionista, de uma grande malformação arteriovenosa temporoparietal esquerda. Apresentou crise convulsiva tônico-clônica generalizada (CCTCG) no pós-procedimento imediato e ficou 24h em coma, internada na UTI. Na época, não se encontrou uma explicação para o coma e a paciente evoluiu com recuperação da vigília, com hemiparesia direita e episódios frequentes de “arrepios” (piloereção) no antebraço direito



Figura 10.2 – MAV temporoparietal esquerda (no círculo magenta).

(crises epilépticas parciais simples autonômicas). Um EEG interictal, realizado duas semanas depois, mostrou exuberante atividade lenta e epileptogênica frontal bilateral (Fig. 10.1). A ressonância magnética mostra a lesão temporoparietal esquerda (Fig. 10.2). Esse tipo de lesão focal isolada não é capaz de provocar o coma, que provavelmente foi a expressão de um EMENC não diagnosticado e espontaneamente resolvido.

Figura 10.1 – Atividade delta monomórfica frontal bilateral subcontinua, eventualmente com ondas agudas superpostas, propagadas da lesão cerebral temporoparietal esquerda.



Caso 2: Paciente do sexo masculino, de 35 anos, apresentou desconexão súbita com o ambiente, seguida de crise convulsiva tônico-clônica generalizada (CCTCG). Evoluiu em coma durante 5 dias. O EEG (Figs. 10.3 a 10.6), reali-

zado durante o coma, mostrou que se tratava de crises parciais complexas subentrantes (EME) como mecanismo do coma. A causa desse EME foi encefalite de etiologia indefinida.

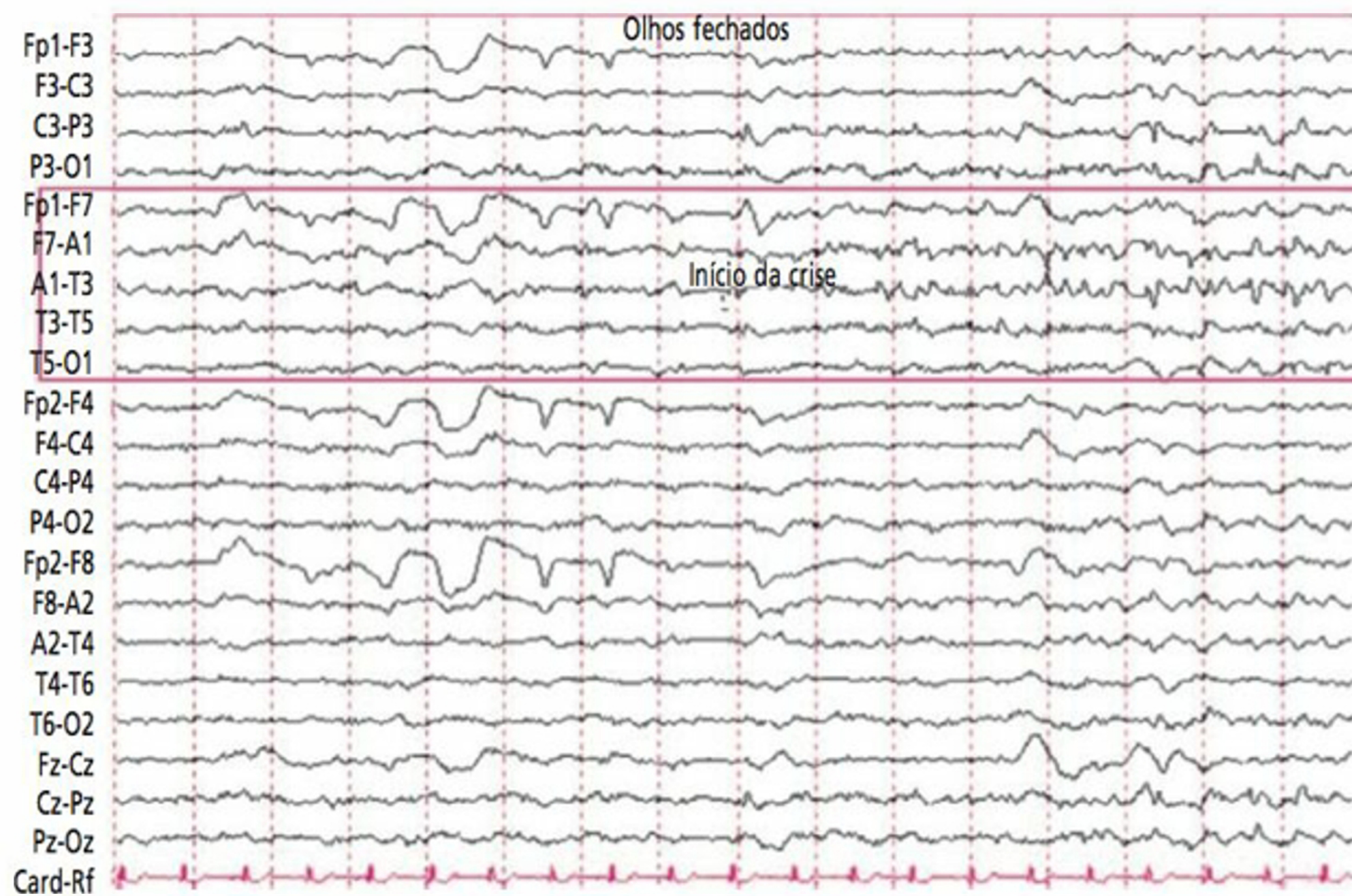


Figura 10.3 – Início da crise parcial complexa na região temporal basal esquerda (retângulo magenta).



Figura 10.4 – Continuação da crise na região temporal esquerda (retângulo magenta).



Figura 10.5 – Continuação da crise na região temporal esquerda (retângulo magenta).

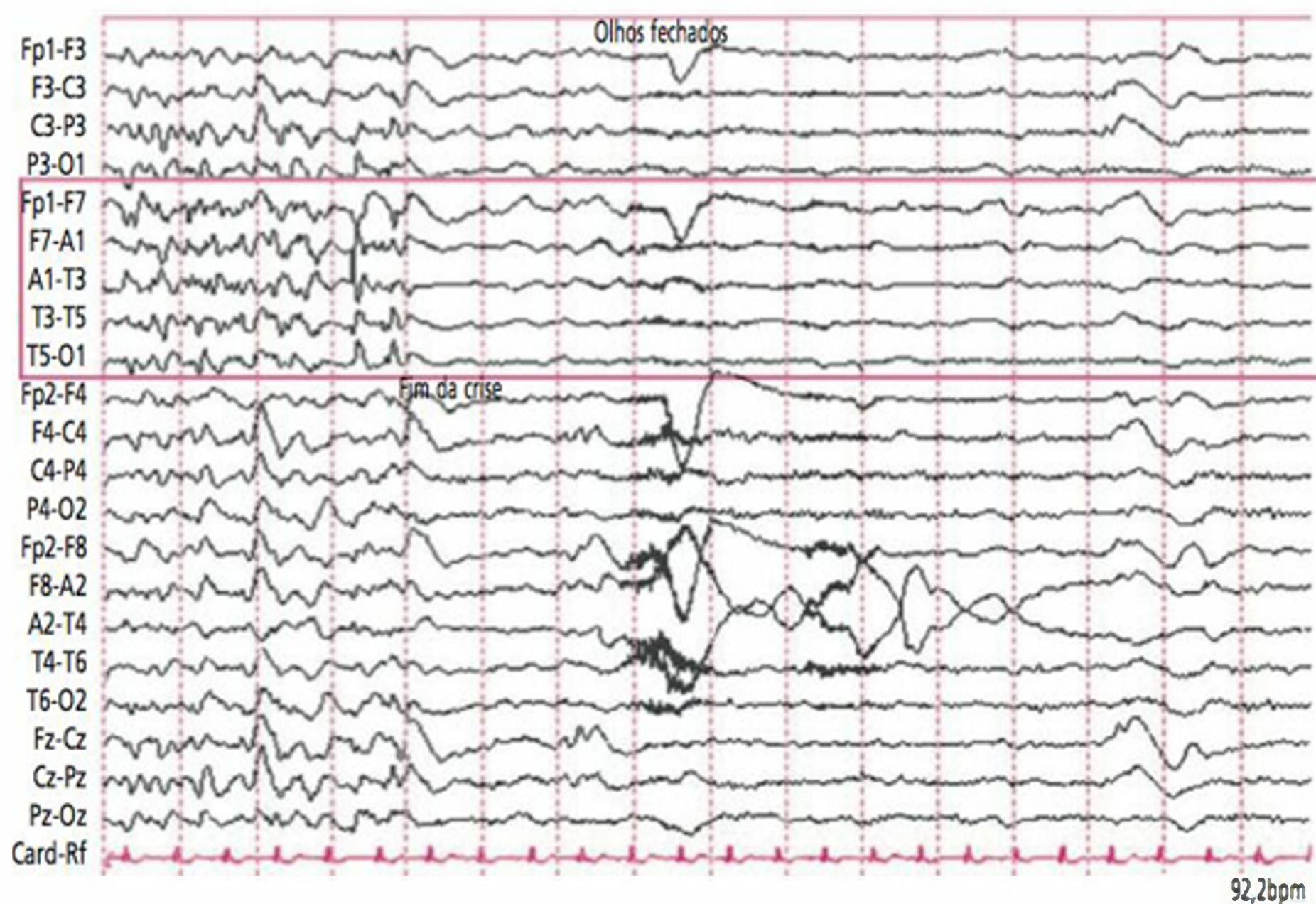


Figura 10.6 – Final da crise parcial complexa, que volta a ocorrer após poucos minutos, sem recuperação da consciência entre as crises (retângulo magenta).

Caso 3: Paciente do sexo feminino, de 48 anos, apresentou bradipsiquismo de instalação súbita, seguido de coma profundo. Evoluiu com estado vegetativo permanente. O EEG (Fig. 10.7), realizado durante o coma, revelou EMENC generalizado, expresso por atividade periódica de periodicidade curta. A causa desse quadro foi mielinólise

pontina central (Fig. 10.8), provocada por hiponatremia (106mEq/L) corrigida rapidamente, ocasionada pelo uso de sobredose de hidroclorotiazida cronicamente (50mg/dia) para tratar hipertensão arterial sistêmica, associada ao hábito de ingestão hídrica exagerada (cerca de 3L/dia) em razão da crença de que “beber muita água faz bem aos rins”.



Figura 10.7 – EEG durante o coma (EMENC) com atividade periódica generalizada.



Figura 10.8 – RM com mielinólise pontina central (círculo magenta).

REFERÊNCIAS

1. TREIMAN, D. M.; WALKER, M. C. Treatment of seizure emergencies: convulsive and non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Research*, v. 68, p. 77-82, 2006.
2. KHALED, A. K. J.; HIRSCH, L. J. Updates in the management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. *Neurol. Clin.*, v. 26, p. 385-408, 2008.

3. BASSIN, S.; SMITH, T. L.; BLECK, T. P. Clinical review: status epilepticus. *Crit. Care*, v. 6, p. 137-142, 2002.
4. QUAGLIATO, E. M. A. B. Fronteiras entre a neurologia e a psiquiatria. Disponível em: <http://www.mentalhealth.com.br/cerebro/fronteiras.htm>. Acesso: 16/03/2011.

LEITURA COMPLEMENTAR

- BAUER, G.; TRINKA, E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Critical Review and Invited Commentary*. p. 1-14, 2009.
- FRENCH, J. A. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, v. 7, n. 4, p. 96-98, 2007.
- HIRSCH, L. J. The status of intravenous valproate for status. *Epilepsy Currents*, v. 7, n. 4, p. 96-98, 2007.
- KANNER, A. M. Intravenous valproate for status epilepticus... an effective, yet still merely empirical alternative! *Epilepsy Currents*, v. 8, n. 3, p. 66-67, 2008.
- LAFRANCE JUNIOR, W. C.; DEVINSKY, O. The treatment of non-epileptic seizures: historical perspectives and future directions. *Epilepsia*, v. 45, p. 15-21, 2004.
- MEIERKORD, H. et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology*, v. 17, p. 348-355, 2010.
- NANDHAGOPAL, R. Generalised convulsive status epilepticus: an overview. *Postgrad. Med. J.*, v. 82, p. 723-732, 2006.
- PATSALOS, P. N. et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, v. 49, n. 7, p. 1239-1276, 2008.
- PRASAD, K. et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 63, p. 640-647, 2007.
- WHELESS, J. W.; TREIMAN, D. M. The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia*, v. 49, suppl. 9, p. 74-78, 2008.
- YOUNG, G. B.; CLAASSEN, J. Nonconvulsive status epilepticus and brain damage. *Neurology*, v. 75, p. 760-761, 2010.

Neurolépticos

Christiano dos Santos e Santos ♦ Ibrahim Jacob Facuri Filho ♦
Laryssa Paiva de Ávila ♦ Tallyta Campos Domingues Teixeira Zaiden

INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos – inicialmente conhecidos como neurolépticos, tranquilizantes maiores (em oposição aos benzodiazepínicos, os “tranquilizantes menores”) ou mesmo antiesquizofrênicos – se referem aos fármacos inibidores das funções psicomotoras, como, por exemplo, as de excitação e de agitação.

Paralelamente, esses medicamentos atenuam os distúrbios neuropsíquicos, tais como os delírios e as alucinações, característicos da esquizofrenia, uma das formas mais comuns e debilitantes de doença mental.

A esquizofrenia é uma das mais intrigantes e também estudadas condições psiquiátricas. A riqueza psicopatológica e as características clínicas, tais como o seu início na adolescência e seu curso crônico, altamente incapacitante e deteriorante sem grandes alterações neurológicas, despertam curiosidade e geram um número considerável de pesquisas sobre os processos neurofisiológicos envolvidos na doença.

Na prática clínica diária, os neurolépticos são usados principalmente no tratamento dessa doença. Porém, nas unidades de terapia intensiva (UTI), seu principal foco é o tratamento e a prevenção de uma condição de extrema importância: o *delirium*.

O *delirium* é uma manifestação aguda comum de disfunção cerebral em pacientes criticamente enfermos, hoje reconhecido como uma fonte importante de morbidade em curto e longo prazo. Deve ser estabelecida a

monitorização rotineira do *delirium* com a utilização de um instrumento validado. A instituição de medidas preventivas farmacológicas e não farmacológicas é uma forma viável e eficaz para reduzir sua incidência. O *delirium* é passível de prevenção e, possivelmente, nunca deveria ocorrer. A adesão total às medidas no processo de cuidado e as tendências na prevalência do *delirium* deveriam ser introduzidas e utilizadas como um indicador de qualidade em UTI.

Dessa maneira, para bom entendimento do assunto e corretas futuras intervenções faz-se necessária a compreensão do máximo possível dos neurolépticos e do *delirium*. Neste capítulo abordaremos primeiramente os neurolépticos, posteriormente o *delirium* e finalizaremos relacionando-os na atualidade.

NEUROLÉPTICOS (ANTIPSICÓTICOS)

Histórico

Os medicamentos antipsicóticos foram introduzidos na clínica na década de 1950. O marco inicial na história desses foi a descoberta casual dos efeitos da clorpromazina por meio de experimentos acurados do cirurgião francês Henry-Marie Laborit com compostos capazes de atenuar o estresse em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Para atenuar essa reação, Laborit testou uma grande variedade de compostos, administrando aos pacientes um conjunto de substâncias, dentre elas a prometazina – que ele denominava de “coquetel lítico” –, para verificar a capacidade dessas em amenizar os sinais de estresse nos pacientes que seriam operados. Assim, concluiu que a prometazina tinha um efeito calmante diferente da simples sedação.

Essa descoberta instigou a busca de novos anti-histamínicos que pudessem ser utilizados com o mesmo fim. Em 1950, foi enviado a Laborit um composto denominado clorpromazina, sintetizado por Paul Charpentier e testado farmacologicamente por Simone Courvoisier. Ao administrar esse composto, Laborit observou que os pacientes se declaravam “mais relaxados e calmos”, demonstrando despreocupação frente à ansiedade do período pré-operatório. A partir de então, foi sugerido o potencial uso dessa substância como um tranquilizante.

Os primeiros estudos clínicos com esse medicamento foram realizados por Jean Delay e Pierre Deniker, em Paris, com resultados bastante positivos, pois o novo fármaco restaurava significativamente a qualidade de vida dos pacientes psiquiátricos. Na década de 1950, na Europa, iniciava-se a utilização da clorpromazina pertencente à classe química das fenotiazinas.

Poucos anos após o início da utilização desse fármaco, uma nova classe foi introduzida, a das butirofenonas, tendo como protótipo o haloperidol. Os primeiros avanços para a compreensão dos mecanismos de ação de ambos os fármacos surgiram na década de 1960 e, portanto, muito tempo depois da descoberta da eficácia deles.

Esses fármacos foram inicialmente denominados “neurolépticos”, curiosamente não devido aos seus efeitos terapêuticos, mas sim aos seus efeitos colaterais de “natureza neurológica” – os efeitos extrapiramidais, que serão discutidos adiante. Atualmente, embora o termo ainda seja utilizado como sinônimo de antipsicótico, observa-se uma tendência a utilizá-lo para se referir à síndrome causada pelo seu uso.

A clozapina, antipsicótico atípico de referência, foi testada clinicamente na década de 1960, na Europa. Infelizmente, observou-se que essa produzia granulocitopenia ou agranulocitose em taxa muito mais elevada (1% a 2%) do que aquela observada nos antipsicóticos padrão, fato que culminou na sua retirada do mercado.

A importância da clozapina voltou a ser devidamente apreciada a partir de 1988, quando, por meio de estudos, foi demonstrado que esse fármaco possuía maior eficácia no tratamento dos pacientes esquizofrênicos que não respondiam a pelo menos três tentativas de terapia com antipsicóticos típicos. Ela mostrou-se útil no alívio dos sintomas positivos e negativos.

A clozapina era ainda bem tolerada nos pacientes que não se adaptavam a outros antipsicóticos. Com base nesses dados, voltou a ser comercializada. Entretanto, sua principal indicação passou a ser, e continua sendo, o tratamento da esquizofrenia refratária a outros antipsicóticos.

Classificação

Os antipsicóticos são atualmente agrupados em duas categorias: antipsicóticos típicos e antipsicóticos atípicos. Diversas hipóteses procuram critérios para diferenciar os atípicos dos típicos, sendo importantes tanto para a utilização clínica quanto para a descoberta de novos medicamentos.

Os fármacos que foram originalmente desenvolvidos da classe dos fenotiazínicos (como a clorpromazina) e da classe das butiferas (como o haloperidol) são denominados “antipsicóticos típicos” ou de primeira geração, e os agentes desenvolvidos mais recentemente, como a clozapina, a risperidona, a olanzapina, a quetiapina e outros, são chamados de “antipsicóticos atípicos”.

O termo atípico, apesar de ser muito usado, não está claramente definido e gera bastante discussão entre os estudiosos sobre seu verdadeiro conceito.

Usualmente o termo “atípico” é usado para os fármacos que possuem a capacidade de promover ação antipsicótica em doses que não produzam, de forma significativa, sintomas extrapiramidais; para compostos com perfil farmacológico diferente dos típicos e que atuem não só nos sintomas positivos como também nos negativos. Essa distinção ainda depende do perfil do receptor e também da eficácia no grupo de pacientes resistentes ao tratamento com fármacos típicos. Esta última característica se refere em especial à clozapina.

Outras características que estreitam a definição de atipicidade incluem: ausência de hiperprolactinemia e de discinesia tardia ou distonia após administração crônica. Este segundo grupo de propriedades também parece caracterizar apenas a clozapina.

Os principais antipsicóticos de primeira geração e atípicos podem ser vistos em livros de farmacologia básica.

Mecanismo de ação

Os antipsicóticos demonstram variações no padrão de seletividade para o bloqueio de receptores. Alguns possuem elevada afinidade para receptores adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, porém todos têm em comum a ação farmacológica de bloquear os receptores dopaminérgicos (Fig. 11.1).

Embora o conhecimento sobre os muitos receptores esteja avançando, a teoria do antagonismo da dopamina

é o principal determinante da ação antipsicótica. O bloqueio dos demais receptores estaria mais intimamente relacionado aos efeitos colaterais da droga do que aos terapêuticos.

A dopamina é um neuropeptídeo sintetizado por neurônios cujos corpos localizam-se na substância negra da região ventrotegmentar e se projetam por diferentes vias. A via mesolímbica origina-se nesta área e se projeta para um núcleo do estriado ventral chamado *accumbens*, no sistema límbico. Ela também envia projeções para o lobo pré-frontal do córtex cerebral compondo a via mesocortical. Acredita-se que os efeitos sobre as vias da dopamina mesolímbica ou mesocortical se correlacionem aos efeitos antipsicóticos.

Outra via dopaminérgica, denominada via negroestriada, projeta-se da substância negra para o estriado dorsal, nos núcleos da base, sendo integrante do sistema extrapiramidal. Os antipsicóticos, ao antagonizarem essa via, induzem os efeitos colaterais chamados “efeitos extrapiramidais”, que são alterações motoras como bradicinesia e acatisia, constituindo o chamado “parkinsonismo medicamentoso”.

Assim, podemos concluir que o haloperidol, um antipsicótico típico com vários efeitos motores adversos atua sobre ambas as vias dopaminérgicas, enquanto a clozapina, um fármaco atípico que possui baixíssima tendência para causar os mesmos efeitos adversos, afeta principalmente os neurônios das vias mesolímbica e/ou mesocortical.

A dopamina possui no total cinco subtipos de receptores divididos em duas classes funcionais: o tipo D_1 – que compreende D_1 e D_5 – e o tipo D_2 – compreendendo D_2 , D_3 e D_4 . Dentre esses, os receptores da dopamina mais importantes são o D_1 e o D_2 (ambos pós-sinápticos).

A atividade terapêutica dos antipsicóticos demonstra estar mais relacionada ao bloqueio da dopamina nos receptores pós-sinápticos do tipo D_2 . Estudos por imagem demonstram que o efeito terapêutico é alcançado quando 80% dos receptores D_2 são bloqueados.

Os compostos de primeira geração mostram maior afinidade pelos receptores D_2 em relação a D_1 . Em contrapartida, alguns fármacos mais modernos – por exemplo, sulpirida, amisulprida e remoxiprida – são altamente seletivos para D_2 . A clozapina é relativamente não seletiva entre D_1 e D_2 , porém tem alta afinidade por D_4 .

Em testes com animais, todos os antipsicóticos de início aumentam e, posteriormente, diminuem a atividade elétrica dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, assim como a liberação de dopamina em regiões contendo terminações nervosas dopaminérgicas. Tais alterações estão ligadas a alterações na expressão dos receptores de dopamina.

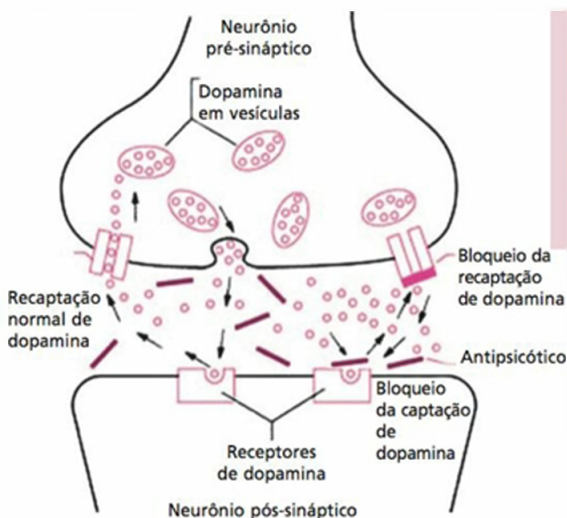


Figura 11.1 – Mecanismo de ação dos antipsicóticos (bloqueio dos receptores dopaminérgicos).

Efeitos farmacológicos

Os antipsicóticos exercem profundo efeito ansiolítico, minimizando a agitação e a inquietação. Reduzem ainda a iniciativa e a emoção, juntamente com o interesse do paciente pelo ambiente. O paciente é lento para responder a estímulos externos e tende a cochilar, porém é facilmente acordado e é capaz de responder com precisão a perguntas sem perda considerável da capacidade intelectual.

Como já mencionado, essas drogas exercem um efeito antipsicótico primário por meio do antagonismo mediado pela dopamina nas sinapses. Os resultados desse efeito, entretanto, diferem dos ansiolíticos e hipnóticos, os quais apesar de levarem o paciente a um estado de sonolência e lentidão, não produzem apatia, mas sim euforia.

Efeitos adversos

Enquanto o antagonismo de receptores de dopamina pode ser responsável pelo efeito terapêutico dos antipsicóticos, esse mecanismo, apesar de sua eficácia, também resulta em uma ampla gama de efeitos colaterais, em especial no sistema nervoso central (SNC) e autônomo. A razão para essas reações pode ser deduzida observando-se a distribuição e a função das vias de dopamina no encéfalo.

Dentre os efeitos adversos provocados por esses fármacos, o mais estudado é a chamada impregnação neuro-léptica ou síndrome extrapiramidal. Como já mencionado,

essa reação resulta da ação do medicamento na via negroestriada, onde parece haver um balanço entre as atividades dopaminérgicas e colinérgicas. Dessa forma, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos provocará a prevalência da atividade colinérgica e, conseqüentemente, haverá a ocorrência dos chamados efeitos extrapiramidais.

Esses sintomas, com origem no SNC, podem ser divididos da seguinte maneira.

Distonias agudas

São movimentos involuntários como, por exemplo, agitação, espasmos da musculatura do pescoço resultando em rotação de cabeça, protusão da língua e olhar fixo e desviado para cima. As distonias agudas são muitas vezes acompanhadas por sintomas da doença de Parkinson.

Esses sintomas ocorrem comumente nas primeiras semanas e diminuem com o decorrer do tempo. Portanto, a duração está relacionada com o bloqueio da via dopaminérgica negroestriada e, assim, a seletividade relativa dos antipsicóticos atípicos para a via mesolímbica/mesocortical estaria relacionada a um menor aparecimento de distonia aguda.

O tratamento desse efeito colateral é feito à base de anticolinérgicos injetáveis intramusculares (IM) (biperideno, por exemplo), os quais são eficazes em poucos minutos ou mesmo pela suspensão do tratamento com o antipsicótico.

Discinesia tardia

A discinesia tardia aparece após o uso crônico de antipsicóticos, geralmente após meses ou anos, por isso é dita “tardia”. Afeta de 20 a 40% dos pacientes tratados com antipsicóticos típicos. Esse efeito adverso é bastante grave, pois é incapacitante e, ao contrário das distonias agudas, é irreversível e tende a piorar após a interrupção do tratamento.

Clinicamente é caracterizada por movimentos involuntários, muitas vezes da face e da língua, ocorrendo protusão da língua com movimentos de varredura látero-lateral, acompanhados de movimentos sincrônicos da mandíbula. O tronco e as extremidades podem acompanhar os movimentos discinéticos. Esses sintomas são semelhantes aos da terapia prolongada da doença de Parkinson com levodopa (L-dopa).

Vale ressaltar que, embora alguns estudos mostrem uma correlação entre o uso de antipsicóticos e essa síndrome, ainda não existem provas conclusivas da participação direta desses medicamentos na etiologia do quadro discinético. Alguns autores afirmam que a disci-

nesia tardia é própria de alguns tipos de esquizofrenia mais deteriorantes.

Há várias teorias que tentam explicar o mecanismo dessa discinesia. A primeira defende que o uso crônico dos antipsicóticos esteja associado ao aumento gradual do número de receptores D_2 no estriado. A segunda, a possibilidade de que o bloqueio crônico dos receptores inibitórios da dopamina estimule a liberação de catecolaminas e glutamato no estriado, resultando na neurodegeneração citotóxica.

Esse sintoma tem sido menos frequente após o advento dos antipsicóticos atípicos, como a clozapina, a olanzapina e o sertindol. Segundo o estudioso Kapur, a razão desse fenômeno estaria no fato de que esses fármacos se dissociam mais facilmente do receptor D_2 . Assim, quando a dopamina fosse liberada, eles poderiam ser deslocados dos receptores, permitindo a atuação fisiológica dessa. De acordo com essa hipótese, os atípicos seriam capazes de ocupar os receptores da dopamina, atenuando os sintomas da esquizofrenia e, ao mesmo tempo, não prejudicariam a função dopaminérgica.

Parkinsonismo medicamentoso

Esse tipo de reação acontece geralmente após a primeira semana de uso dos antipsicóticos. Clinicamente é caracterizada por tremor de extremidades, hipertonia e rigidez muscular, hipercinesia e fácies inexpressiva. O tratamento com anticolinérgicos ou antiparkinsonianos é eficaz.

Para prevenir o aparecimento do parkinsonismo medicamentoso alguns estudiosos preconizam o uso concomitante de antiparkinsonianos (biperideno – Akineton) por via oral (VO) durante o uso de antipsicóticos.

Em contrapartida, com frequência ocorre o desaparecimento de tais sintomas após alguns meses de utilização dos neurolépticos, provavelmente em razão de uma adaptação e/ou tolerância ao seu uso.

Acatisia

A acatisia ocorre nos primeiros dias do tratamento. Clinicamente é caracterizada por inquietação psicomotora, desejo incontrolável de movimentar-se e sensação interna de tensão. O paciente assume uma postura típica de levantar-se a cada instante, andar de um lado para outro e, quando tenta permanecer sentado, não para de mexer suas pernas.

Esse sintoma não responde bem aos anticolinérgicos como a distonia aguda e o parkinsonismo medicamentoso. Assim, é preciso medir a relação entre o benefício da manutenção do tratamento antipsicótico com aquele medicamento e o desconforto da sintomatologia da acatisia.

Com frequência é necessária a diminuição da dose ou mudança para outro tipo de antipsicótico. Na troca do tipo de fármaco, normalmente deve-se recorrer aos típicos.

Outro efeito adverso resultante do uso de antipsicóticos é a síndrome maligna dos antipsicóticos, uma forma raríssima de toxicidade. Essa reação geralmente ocorre em indivíduos que demonstram uma hipersensibilidade à droga.

Clinicamente é caracterizada por um grave distúrbio extrapiramidal associado a intensa hipertermia e confusão mental. Em cerca de 20 a 30% dos casos leva ao óbito por insuficiência renal ou cardiovascular.

Os elementos fisiopatológicos dessa síndrome não estão esclarecidos e, portanto, não foi obtida nenhuma conclusão sobre o assunto, nem se pode garantir, com certeza, ser ela realmente uma consequência dos neurolépticos.

Além dos efeitos adversos dos neurolépticos tradicionais sobre o SNC, são observados reflexos de sua utilização em nível sistêmico, tais como os citados a seguir.

Síndrome neuroléptica maligna

É uma reação idiossincrásica rara, muitíssimo grave e potencialmente fatal ao uso de antipsicóticos, tanto típicos quanto atípicos, bem como drogas de ação dopaminérgica. A incidência da síndrome neuroléptica maligna (SNM) relacionada com antipsicóticos típicos varia entre 0,02 a 2,46%, mas não é bem estabelecida para os atípicos. Não obstante o diagnóstico precoce, a SNM é fatal entre 10 a 20% dos casos. Os fatores de risco relacionados à SNM são episódio prévio de SNM, uso de antipsicóticos de alta potência, titulação rápida da dose, administração parenteral, desidratação, uso concomitante de lítio, doença afetiva ou neurológica prévia, exaustão física e agitação psicomotora.

Não existe definição universalmente aceita para a SNM. O diagnóstico fundamenta-se em critérios clínicos e laboratoriais, bem como da exclusão de outras condições médicas gerais ou psiquiátricas que mais bem explicariam os sintomas. Os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV Edition* (DSM-IV) incluem rigidez muscular grave e elevação da temperatura e, pelo menos, outros dois sintomas entre diaforese, disfagia, tremor, incontinência, alterações no nível de consciência (confusão ao coma), mutismo, taquicardia, pressão arterial elevada ou instável, leucocitose e evidências laboratoriais de lesão muscular (por exemplo, creatinina fosfocinase elevada), além da exclusão de outras condições médicas ou intoxicação por alguma substância.

Uma medida preventiva da SNM é evitar a associação com carbamazepina. Foi descrito o tratamento com dantroleno e bromocriptina.

Efeitos autonômicos

Como já foi dito, os antipsicóticos são drogas que desequilibram o sistema dopamina-acetilcolina. É o que ocorre em casos de secura da boca e da pele, constipação intestinal, dificuldade de acomodação visual e, mais raramente, retenção urinária.

Efeitos cardiovasculares

Alguns neurolépticos podem produzir alterações eletrocardiográficas, por exemplo: aumento do intervalo PR, diminuição do segmento ST e achatamento de onda T. Essas alterações são benignas e não costumam ter significado clínico. Das alterações cardiovasculares, a mais comum é a hipotensão, postural ou não, a qual decorre do bloqueio α -adrenérgico proporcionado por essas drogas.

Efeitos endócrinos

A dopamina é liberada na eminência mediana por neurônios da via túbero-hipofisária. Pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos D_2 , ocorre o aumento da concentração plasmática de prolactina.

Clinicamente, ocorre ginecomastia, episódios de amenorreia, dor e lactação em homens e mulheres.

Efeitos gastrointestinais

Tendo em vista a ação nos mecanismos da acetilcolina, os neurolépticos tradicionais podem ter boa ação antiemética. Constipação intestinal e boca seca também podem ser observadas durante o tratamento, como consequência dos efeitos anticolinérgicos.

Efeitos oftalmológicos

Embora raras, duas síndromes oftálmicas podem ser descritas com a utilização dos antipsicóticos tradicionais. A primeira pode ocorrer com uso da clorpromazina em altas doses, e é consequência do depósito de pigmentos no cristalino. A segunda, com o uso de altas doses de tioridazina, causando uma retinopatia pigmentosa.

Efeitos dermatológicos

Reações urticarianas são comuns, porém leves. Com uma incidência de 5 a 10% podemos encontrar o aparecimento de *rash* cutâneo, fotossensibilização e aumento da pigmentação nos pacientes em uso de clorpromazina.

Pode ainda haver ocorrência de icterícia, geralmente associada ao uso de antipsicóticos mais antigos, como a

própria clorpromazina. Em geral é leve e desaparece rapidamente na suspensão do fármaco.

Efeitos hematológicos

Leucopenia e agranulocitose são raras, mas têm mortalidade alta e ocorrem no início do tratamento. A incidência de leucopenia está frequentemente relacionada ao uso da clozapina, exigindo esse, por causa dessa complicação, monitoramento regular e contagem de células sanguíneas semanais e, posteriormente, mensais.

Aspectos farmacocinéticos dos antipsicóticos

Embora o bloqueio dos receptores seja efetuado assim que se inicia a terapia, os antipsicóticos, em semelhança a outros compostos neuroativos, não demonstram efeito imediato, demorando semanas para que mudanças sejam observadas.

A relação entre o efeito clínico dos antipsicóticos e a concentração plasmática deles é bastante variável e, portanto, a sua dosagem deve ser ajustada por meio da titulação lenta da dose até que os sintomas alvo (por exemplo, delírio e alucinações) comecem a ceder.

As estratégias terapêuticas iniciais tenderam a precognizar o uso de doses mais elevadas, frequentemente usando o surgimento de efeitos extrapiramidais como indício de que uma dose terapêutica foi alcançada. Porém, as práticas atuais enfatizam o valor de se usar a dose mais baixa possível. O tamanho corporal e o sexo do paciente devem ser considerados ao se prescrever tais medicações, pois estudos demonstram que mulheres são mais sensíveis ao desenvolvimento de discinesia tardia.

Quanto à meia-vida plasmática desses fármacos, a da grande maioria é longa, entre 15 e 30h. Esse fato permite a prescrição em uma única dose diária.

Também por causa dessa meia-vida prolongada, o uso contínuo desses pode resultar em acúmulo progressivo no organismo, até que o nível se estabilize depois de alguns dias.

O ideal seria chegar a uma situação em que a quantidade absorvida seja igual à excretada, ocorrendo então o chamado equilíbrio plasmático. Entretanto, a depuração desses fármacos depende da transformação hepática por uma série de reações conjugativas e oxidativas.

A forma de administração dos antipsicóticos pode ser VO ou por injeção IM. Atualmente, existem preparações de liberação lenta, nas quais o fármaco ativo é esterificado com ácido depanoico ou decanoico e dissolvido em óleo de sésamo ou uma substância lipídica similar e, após injeção IM profunda, é lentamente hidrolisado e liberado no

fluxo sanguíneo ao longo de cerca de 2 a 4 semanas. Esse tipo de fármaco pode produzir efeitos colaterais agudos.

Vários estudos foram realizados comparando a medicação VO com a de depósito, e não existem conclusões consistentes que indiquem a melhor eficácia de cada preparado. Entretanto, muitos especialistas acreditam que a medicação de ação prolongada está associada a um risco significativamente mais baixo de recaídas, provavelmente pelo fato de prevenir a falta de adesão por causa da necessidade dos pacientes de se apresentarem para a injeção de ação prolongada em intervalos regulares.

Quanto à manutenção, como já mencionado, a dose ideal é a mais baixa possível, porém a forma de atingir tal dose não está determinada ao certo. Há evidências de que tanto a retirada abrupta da medicação utilizada em longo prazo, como a redução da dose em 50% ou mais, apresentam risco significativo de recidivas.

Durante um tratamento com uso crônico de antipsicóticos, podem ocorrer reações do organismo frente à terapia prolongada. Primeiramente, há o aumento da atividade dos neurônios dopaminérgicos nas primeiras 3h de inibição; depois a atividade se normaliza. Outro efeito é a proliferação de receptores da dopamina, detectável com o aumento da ligação do haloperidol. Pode ocorrer também supersensibilidade farmacológica à dopamina remanescente.

Interações medicamentosas

Como o paciente internado em UTI costuma estar em uso de diversos tipos de medicamentos, saber as interações medicamentosas dos neurolépticos torna-se ainda mais importante. Em razão de seus vários efeitos sobre receptores e pelo fato do metabolismo da maioria dos antagonistas dos receptores de dopamina se dar no fígado, muitas interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas se associam a esses medicamentos.

Apresentaremos a seguir o medicamento, seu mecanismo e seu efeito clínico, respectivamente.

Interações medicamentosas de maior gravidade

- **Álcool:** depressão adicional do SNC – comprometimentos das habilidades psicomotoras.
- **Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos:** efeito farmacológico sinérgico; os antipsicóticos inibem o metabolismo do propranolol e aumentam a concentração no plasma – hipotensão grave.
- **Anticolinérgicos:** efeitos farmacodinâmicos/efeito anticolinérgico aditivo – redução do efeito antipsicótico/toxicidade anticolinérgica.

- **Barbitúricos:** o fenobarbital induz o metabolismo dos antipsicóticos – redução das concentrações dos antipsicóticos.
- **Carbamazepina:** induz o metabolismo dos antipsicóticos – até 50% de redução nas concentrações dos antipsicóticos.
- **Carvão:** reduz a absorção gastrointestinal dos antipsicóticos e absorve o medicamento durante a circulação enteroepática – pode reduzir o efeito dos antipsicóticos ou levar à toxicidade durante superdosagem ou por distúrbios gastrointestinais.
- **Cigarros:** indução das enzimas microssômicas – concentrações plasmáticas dos antipsicóticos reduzidas.
- **Epinefrina, norepinefrina:** os antipsicóticos antagonizam seu efeito pressor – hipotensão.
- **Fluvoxamina:** inibe o metabolismo de haloperidol e clozapina – aumento das concentrações de haloperidol e clozapina.
- **Guanetidina:** os antipsicóticos antagonizam a recaptação de guanetidina – comprometimento do efeito anti-hipertensivo.
- **Lítio:** desconhecido – relatos raros de neurotoxicidade.
- **Meperidina:** depressão adicional do SNC – hipotensão e sedação.

Interações medicamentosas de leve ou moderada gravidade

- **Ácido valproico:** os antipsicóticos inibem o metabolismo do ácido valproico – aumento da meia-vida e dos níveis do ácido valproico.
- **Anfetaminas, anorexígenos:** redução do efeito farmacológico da amfetamina; estado de interação doença-medicamentoso – redução do efeito da perda de peso; as amfetaminas podem exacerbar a psicose.
- **Antiácidos contendo alumínio:** formação de complexos insolúveis no trato gastrointestinal – possível redução do efeito antipsicótico.
- **Antidepressivos inespecíficos:** redução do metabolismo dos antidepressivos por meio de competição inibidora – aumento da concentração dos antidepressivos.
- **Bebidas cafeinadas:** formam precipitados com soluções de antipsicóticos – possível redução do efeito antipsicótico.
- **Benzodiazepínicos:** aumento do efeito farmacológico dos benzodiazepínicos – depressão respiratória, estupor, hipotensão.
- **Bromocriptina:** os antipsicóticos antagonizam a estimulação dos receptores de dopamina – aumento da prolactina.
- **Cimetidina:** redução da absorção e depuração do antipsicótico – redução do efeito antipsicótico.

- **Clonidina:** os antipsicóticos potencializam o efeito hipotensor α -adrenérgico – hipotensão ou hipertensão.
- **Dissulfiram:** compromete o metabolismo dos antipsicóticos – aumento das concentrações dos antipsicóticos.
- **Fenitoína:** indução do metabolismo dos antipsicóticos; redução do metabolismo da fenitoína – redução da concentração dos antipsicóticos; aumento dos níveis da fenitoína.
- **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA):** crises hipotensoras adicionais – hipotensão, intolerância postural.
- **Inibidores específicos da recaptação de serotonina:** comprometem o metabolismo dos antipsicóticos; interação farmacodinâmica – início súbito de sintomas extrapiramidais.
- **Metildopa:** desconhecido – elevações da pressão arterial.

Usos clínicos dos antipsicóticos

Uma vez que a emergência comportamental pode ocorrer em qualquer ambiente, inclusive nas UTI, faz-se necessário a abordagem da parte clínica.

Situações em que o uso de antipsicóticos se mostra eficaz:

- Na esquizofrenia:
 - Pacientes crônicos são tratados com antipsicóticos de primeira geração. As injeções de depósito, como do decanoato de flupentixol, demonstram maior adesão à terapia em relação à VO.
 - Pacientes com diagnóstico recente, com sintomas extrapiramidais persistentes e problemáticos e com controle inadequado dos sintomas devem ser tratados com antipsicóticos atípicos. Como exemplo podemos citar amisulprida, olanzapina e risperidona.
 - Pacientes com quadro esquizofrênico descontrolado e persistente à terapia prévia de pelo menos dois antipsicóticos, dos quais um é atípico, devem ser tratados com clozapina. Nessas ocasiões, em razão da agranulocitose produzida por esse fármaco, deve-se monitorar o hemograma semanalmente nas primeiras 18 semanas e diminuir a frequência gradativamente.
- Emergências comportamentais:
 - São pacientes com delírio tóxico que demonstram comportamentos violentos e outros.
 - Utilizam-se antipsicóticos de primeira geração para controlar rapidamente os estados psicóticos hiperativos. São opções o haloperidol e a clorpromazina.

Delirium

Estados confusionais são manifestações neurológicas que culminam em disfunção cerebral, no que concerne ao estado de vigília e a capacidade de atenção. Isto é, quando há um estado confusional instalado perde-se a consciência acerca de si mesmo e do meio que o cerca.

O *delirium* é um estado confusional agudo, muito comum em idosos, que também pode se desenvolver em pacientes vítimas de abstinência ou intoxicações medicamentosas, bem como aqueles em qualquer tipo de pós-operatório ou em vários outros tipos de etiologias. A prevalência em UTI varia de 28 a 78% e está relacionada a um significativo aumento a taxa de mortalidade (Fig. 11.2). O quadro clínico varia desde um paciente hipoativo e sonolento até aqueles com agitação psicomotora com alucinações na forma hiperativa.

Desde Hipócrates (460-366 a.C.), encontram-se várias referências ao que denominamos atualmente de *delirium*. Essa foi uma das primeiras doenças mentais descritas na literatura médica. No século XVII, Thomas Willis (1621-1675) dissertou sobre a etiologia e a patogênese do *delirium*, na qual a considerou não mais como uma doença, mas sim como uma síndrome. Ao longo dos séculos, no entanto, houve progresso na denominação e classificação do *delirium* até chegar ao que entendemos hoje.

Conceito

Delirium ou estado confusional agudo é uma síndrome transitória e flutuante, de início agudo, caracterizada por transtorno global das funções cognitivas, reduzido nível de consciência, anormalidades atencionais, atividade psicomotora anormalmente aumentada ou diminuída e desordem no ciclo sono-vigília.

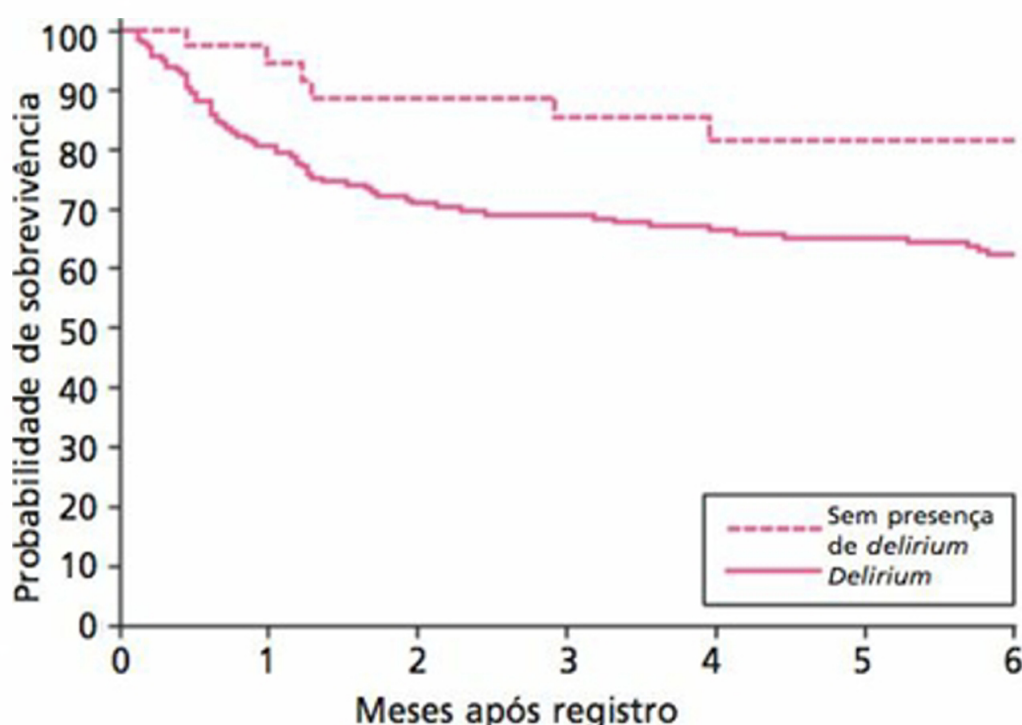


Figura 11.2 – Análise de Kaplan-Meier de *delirium* em UTI e sobrevivência em seis meses. Adaptado de Ely et al.¹.

Epidemiologia e fatores de risco

Os estados confusionais constituem um problema psiquiátrico em hospitais, ocorrendo em 10 a 50% dos pacientes internados; dentre estes, os que desenvolvem *delirium* apresentam maior mortalidade. Essa condição também é muito comum em pacientes graves, em razão das diversas situações clínicas encontradas nessa população que predis põem à disfunção neurológica. No entanto, o *delirium* é uma condição clínica pouco diagnosticada e/ou tratada, pela dificuldade dos clínicos em seu reconhecimento, sendo que, na maioria das vezes, é confundido com depressão, demência ou psicose. Vários estudos têm mostrado que 57 a 80% dos pacientes idosos com distúrbios cognitivos não são diagnosticados na admissão hospitalar e, quando se trata de *delirium*, essa falha pode chegar a 70%.

Tem se verificado em estudos dirigidos, que o *delirium* é diagnosticado em cerca de 10 a 15% dos pacientes de todas as idades na admissão hospitalar. Outros 5 a 30% desenvolverão a síndrome durante o período de internação. No que diz respeito a pacientes geriátricos, verificou-se que aproximadamente 30 a 50% desses pacientes, quando agudos, e 60% dos cirúrgicos apresentam *delirium* durante o período em que estão internados.

Os fatores de risco para *delirium* podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis:

- **Fatores não modificáveis:** as características do paciente, como idade, gênero, hábitos pessoais (tabagismo, abuso de álcool), comorbidades (doenças sistêmicas graves), doenças prévias do sistema nervoso, características genéticas e demência.
- **Fatores modificáveis:** uso de determinadas drogas, ambiente (por exemplo, UTI), suporte invasivo à vida (uso de cateteres, drenos, tubos, dentre outros), privação ao sono e condições clínicas (por exemplo, estado de desidratação) que predis põem ao desenvolvimento do estado confusional agudo.

A intervenção clínica deve, portanto, incluir a resolução dos fatores de risco que podem ser modificados, especialmente nos pacientes com maior risco de desenvolvimento de *delirium*. Em uma UTI, por exemplo, o próprio ambiente se configura como um fator de risco, em razão de falta de elementos básicos que tornam esse ambiente um tanto quanto inóspito; isso se deve à ausência de iluminação natural e relógios, e, obviamente, ao isolamento do paciente. Suportes invasivos, como tubos, cateteres e drenos, devem ser removidos logo que possível. Da mesma forma, condições clínicas que cursem com alterações eletrolíticas, infecções, abstinência de drogas e controle

da dor devem sempre ser verificadas e corrigidas. Quanto à privação do sono, sabe-se que em pessoas saudáveis tal condição provoca desatenção, flutuação da capacidade mental e disfunção cognitiva, características comuns ao *delirium*. A internação em UTI, por si só, tem propensão à redução da qualidade de sono, com fragmentação e outros distúrbios.

Drogas sedativas também estão envolvidas no desenvolvimento do estado confusional agudo. Nesse sentido, verificou-se o crescente número de evidências que indicam os benzodiazepínicos como droga associada a maior ocorrência de *delirium*. Em um estudo de pacientes de trauma e cirurgia, foi constatado que mais de 70% deles apresentaram *delirium* durante a permanência na UTI, e o mais forte fator preditivo independente associado foi a exposição ao midazolam.

Fisiopatologia

O risco para o desenvolvimento de *delirium* como doença é o resultado da combinação de fatores predisponentes e daqueles relacionados com doença. Sabe-se que com o avançar da idade há um declínio nas reservas fisiológicas dos sistemas corporais. O cérebro sofre alterações morfológicas, hormonais e neuroquímicas, como diminuição de seu volume e peso, redução de número e volume de neurônios (há perda neuronal em muitas áreas, dentre elas neocórtex, hipocampo, *locus ceruleus* e substância negra; estes dois últimos com perda superior a 35% dos neurônios), perda de dendritos e sinapses e declínio das concentrações de norepinefrina, acetilcolina, dopamina e ácido γ -aminobutírico (GABA) e de 28% do fluxo sanguíneo cerebral. Com o objetivo de manter as funções dentro de sua normalidade, o organismo lança mão de mecanismos compensatórios: há aumento do metabolismo cerebral, da produção de neurotransmissores (apesar de sua liberação estar reduzida), do tamanho dos terminais nervosos e da sensibilidade dos receptores. Nesse sentido, quando ocorre redução excessiva de neurônios, de modo que os mecanismos compensatórios não conseguem êxito na realização de seu papel, surgem, por exemplo, os sintomas de *delirium*.

No entanto, a fisiopatologia do estado confusional agudo não está bem definida, existem apenas hipóteses baseadas em pesquisas com animais. A hipótese mais aceita é a que entende que está nas alterações dos sistemas de neurotransmissores (dentre os quais se destacam o sistema colinérgico) o mecanismo mais importante da gênese do *delirium*, e por isso será dada maior relevância a ela neste capítulo.

A deficiência central colinérgica é reconhecida como o mais importante mecanismo fisiopatológico e por ser

a via final comum do *delirium*. O sistema colinérgico está associado a várias funções que estão desreguladas no estado confusional agudo, tais como estimulação, atenção, memória, despertar e o sono de movimento rápido dos olhos (sono REM). Além disso, a acetil-coenzima A (precursora da acetilcolina), bem como o grupo acetil da acetilcolina, são derivados da oxidação de glicose e piruvato, obtidos por meio do catabolismo dos carboidratos. Assim, o sistema colinérgico central é particularmente vulnerável a danos, tais como disponibilidade diminuída de glicose (hipoglicemia) e oxigênio (hipóxia). O estado hipoglicêmico pode deprimir a síntese de acetilcolina no córtex e estriado. Também há diminuição da síntese desse neurotransmissor na deficiência de colina e niacina.

Idosos possuem reduções na liberação de acetilcolina, bem como diminuição da função dos receptores muscarínicos, o que os predispõem aos efeitos prejudiciais da inibição colinérgica. Por outro lado, é conhecido que drogas anticolinérgicas são capazes de induzir o *delirium* em pacientes de qualquer idade.

Acredita-se que a atividade sérica anticolinérgica pode aumentar com o efeito de medicações ou de seus metabólitos. Se tal crença for provada, a retirada de todas as drogas com potencial anticolinérgico deveria resultar na ausência de atividade anticolinérgica e, consequentemente na melhora do *delirium*.

Alguns medicamentos, como agonistas β -adrenérgicos e dopaminérgicos, opiáceos e barbitúricos, podem interferir na ação da acetilcolina por meio da inibição pré-sináptica da sua liberação. Assim como a diminuição, acredita-se que o aumento da transmissão colinérgica também pode contribuir para a síndrome em circunstâncias especiais.

Além da acetilcolina, outros neurotransmissores, a saber, a dopamina, a norepinefrina e a serotonina (relacionada a humor, alerta e cognição), estão implicados no estado confusional agudo, devido ao fato deles serem relacionados com o ciclo sono-vigília e com o despertar.

Evidências levam a crer que o aumento da atividade serotoninérgica também pode levar ao *delirium*. A serotonina é um neurotransmissor monoaminérgico, o qual está envolvido em muitos comportamentos afetados pelo *delirium*, incluindo humor, vigilância e cognição. A ativação excessiva do sistema da serotonina produz a “síndrome serotoninérgica”, caracterizada por confusão, inquietação, tremor e diaforese. Entretanto, não há comprovação da participação do excesso de serotonina com a etiologia do *delirium*.

Por outro lado, a deficiência relativa de serotonina também tem sido proposta como mecanismo de *delirium*.

Os aminoácidos de cadeia larga (isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano e valina) competem por um único receptor, o qual permite a entrada no SNC. Com isso, quando a concentração de um aminoácido de cadeia larga aumenta, a entrada de outro diminui. Se a função serotoninérgica diminuída está relacionada com *delirium* por mudanças nas concentrações de aminoácidos, então a fenilalanina pode ser a responsável primária no desenvolvimento dele. As evidências sugerem que a fenilalanina pode levar ao *delirium*, seja pelo seu efeito negativo na entrada de triptofano no cérebro e na produção de aminas biogênicas, como no metabolismo de substâncias tóxicas. Logo, entende-se que a administração de fluidos contendo glicose, por meio de um efeito mediado pela insulina, pode servir para aumentar os níveis séricos de fenilalanina e predispor ao *delirium*, além disso, se esta teoria for comprovada, a manipulação dietética ou a infusão de aminoácidos de cadeia larga poderiam se tornar importantes adjuntos no cuidado dos pacientes com essa doença.

Outro mecanismo implicado na patogênese dos estados confusionais agudos inclui as anormalidades na ativação do sistema dopaminérgico. A L-dopa pode levar ao *delirium*, bem como outros agentes dopaminérgicos, tais como selegilina e pergolida. O haloperidol, um bloqueador dopaminérgico potente, é muito usado para tratar os sintomas dessa doença. Entretanto, a resposta aos bloqueadores dopaminérgicos não é prova em si mesma de que o distúrbio dopaminérgico é a anormalidade básica responsável pela sintomatologia do paciente.

Evidências clínicas sustentam uma relação entre glicocorticoides e *delirium*, sendo este último uma manifestação ocasional da síndrome de Cushing. A psicose aguda dessa síndrome pode ser revertida pela mifepristona, antagonista do receptor do cortisol.

Outra hipótese que merece devida atenção é a inflamatória, que surge em situações de infecção, inflamação, cirurgia e estresse. Nesse sentido, as citocinas têm grande participação. Elas são um grupo de mediadores celulares polipeptídicos associados à ativação do sistema imune e às respostas inflamatórias. As citocinas propostas como os sinais que ativam respostas centrais controladas por insultos sistêmicos e infecções são as interleucinas (IL) – IL-1, IL-2 e IL-6 –, o interferon- α e fator de necrose tumoral α (TNF- α). No entanto, uma participação efetiva das citocinas na ocorrência do *delirium*, especialmente na síndrome relacionada com infecção ou cirurgia, não foi ainda comprovada. Acredita-se que se de fato as citocinas tiverem implicadas na gênese do dessa doença, isto provavelmente ocorreria por meio de alguma via de neurotransmissores.

Etiologia

As causas mais comuns de *delirium* são:

- Infecção.
- Neurológica (acidente vascular cerebral, hematoma subdural e epilepsia).
- Cardiológica (infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca).
- Respiratória (descompensação da doença pulmonar obstrutiva crônica, com os fenômenos tromboembólicos levando à hipoxemia, ou hipotensão).
- Renal-metabólica (uremia, desidratação e uso inadequado de anti-inflamatórios não esteroidais ou antibióticos).
- Endócrina (diabetes *mellitus*) e gastrointestinal (obstipação).
- Uso de determinadas drogas: antidepressivo tricíclico, anti-histamínicos, captopril, clortalidona, digoxina, diltiazem, dipiridamol, furosemida, hidroclorotiazida, hidralazina, mononitrato de isossorbida, metildopa, nifedipino, triantereno, varfarina, alprazolam, amitriptilina, clordiazepóxido, codeína, desipramina, diazepam, doxepina, flurazepam, oxazepam, oxiconona, lorazepam, fenelzina, fenobarbital, dexametasona, hidrocortisona, prednisona, atropina, cimetidina, ranitidina, azatioprina, ciclosporina, ampicilina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, clindamicina, cicloserina, gentamicina, piperacilina, tobramicina, vancomicina, pancurônio, teofilina e neurolépticos (Fig. 11.3).

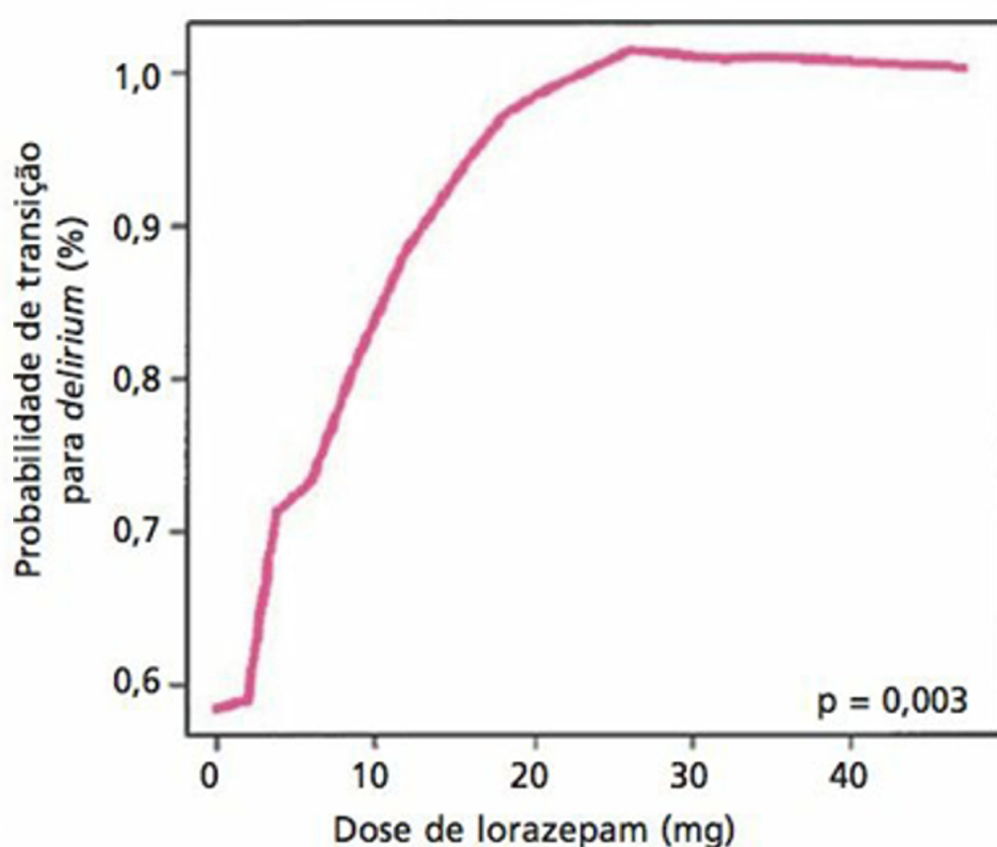


Figura 11.3 – Probabilidade de transição para *delirium*. Adaptado de Pandharipande et al.².

Diagnóstico

O quadro clínico tem início agudo, variando de algumas horas até poucos dias. O curso é flutuante ao longo das 24h, com frequência acompanhado de alterações do ciclo sono-vigília. Caracteristicamente, o paciente em *delirium* apresenta sonolência diurna e agitação noturna.

Há alteração do nível de consciência, ou seja, redução na percepção dos estímulos recebidos pelo meio, além de redução da habilidade em focar, sustentar ou mudar sua atenção. Durante o exame clínico, tendo em vista que a atenção do paciente está totalmente dispersa, há necessidade de as perguntas serem repetidas, podendo também ser muito difícil envolver o paciente numa conversa normal.

Pode cursar com déficits cognitivos, os quais aparecem pelo comprometimento da sensopercepção (alucinações ou ilusões visuais, auditivas, etc.), acometimento da memória, desorientação temporal (o paciente confunde manhã, tarde e noite) ou espacial (tem dificuldades de saber onde está) e perturbação na linguagem (prejuízo na capacidade de nomear objetos ou de escrever).

O *delirium* também é acompanhado de alteração psicomotora, que pode estar aumentada (com inquietação e hiperatividade) ou diminuída (com lentidão e letargia). Sendo assim, a atividade psicomotora poderá oscilar de um extremo a outro no decorrer do dia, mas na maioria dos casos os acometidos são do tipo misto (46%), enquanto apenas 24% são hipoativos e 30% hiperativos. No âmbito emocional, o paciente pode apresentar excesso de ansiedade, medo, depressão, irritabilidade, raiva, euforia e apatia. O medo frequentemente acompanha as alucinações ameaçadoras ou os delírios. Pode haver ferimentos por quedas do leito ou por tentativas de escapar das falsas ameaças.

O diagnóstico de *delirium* é clínico, baseado na observação do paciente, e na valorização dos dados fornecidos pela família e pela equipe que presta assistência a ele. Porém, alguns autores elaboraram critérios que auxiliam o clínico no momento do diagnóstico, tornando mais fácil a percepção do quadro clínico. Os mais relevantes encontrados na literatura são: Código Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10) (Quadro 11.1), DSM-IV (Quadro 11.2) e *Confusion Assessment Method* (CAM) (Quadro 11.3).

Tratamento

Para abordarmos um tratamento completo e otimizado, além dos antipsicóticos (tratamento farmacológico) que são o nosso foco, é necessário passarmos pelos fatores ambientais não farmacológicos (suporte psicológico e ambiental) e pelo tratamento de possíveis causas do transtorno, que também são de extrema importância na prevenção, manutenção e cura dos sintomas do *delirium*.

Quadro 11.1 – Critérios diagnósticos para *delirium* segundo a CID-10

- A. Comprometimento da consciência e atenção (em *continuum* de obnubilação ao coma; capacidade reduzida para dirigir, focar, sustentar e mudar a atenção)
 - B. Perturbação global da cognição (distorções perceptivas, ilusões e alucinações – mais frequentemente visuais; comprometimento do pensamento abstrato e compreensão, com ou sem delírios transitórios, mas tipicamente com algum grau de incoerência, comprometimento das memórias imediata e recente, mas com a memória remota relativamente intacta; desorientação temporal, assim como, em casos mais graves, espacial e pessoal)
 - C. Perturbações psicomotoras (hipo ou hiperatividade e mudanças imprevisíveis de uma para outra; tempo de reação aumentado; aumento ou diminuição do fluxo da fala; intensificação da reação de susto)
 - D. Perturbação do ciclo sono-vigília (insônia ou, em casos graves, perda total do sono ou reversão do ciclo sono-vigília; sonolência diurna; piora noturna dos sintomas; sonhos perturbadores ou pesadelos, os quais podem continuar como alucinação após o despertar)
 - E. Perturbações emocionais, por exemplo, depressão, ansiedade ou medo, irritabilidade, euforia, apatia ou perplexidade abismada
- O início é usualmente rápido, o curso flutuante ao correr do dia e a duração total da condição menor que seis meses. O quadro clínico é tão característico que o diagnóstico pode ser feito mesmo que a causa subjacente não esteja completamente esclarecida

- Inclui:
 - Síndrome cerebral aguda
 - Estado confusional agudo (não alcoólico)
 - Psicose infecciosa aguda
 - Reação orgânica aguda
 - Síndrome psicorgânica aguda

Quadro 11.2 – Critérios diagnósticos para *delirium* segundo DSM-IV

- A. Perturbação da consciência (isto é, redução da clareza da consciência em relação ao ambiente), com redução da capacidade de direcionar, focalizar, manter ou deslocar a atenção
- B. Uma alteração na cognição (tal como déficit de memória, desorientação, perturbação da linguagem) ou desenvolvimento de perturbação da percepção que não é mais bem explicada por demência preexistente, estabelecida ou em evolução
- C. A perturbação desenvolve-se durante um curto período de tempo (em geral de horas a dias), com tendência a flutuações no decorrer do dia
- D. Existem evidências, a partir de história, exame físico ou achados laboratoriais, de que a perturbação é causada por consequências fisiológicas diretas de condição médica geral

Quadro 11.3 – Confusion Assessment Method (CAM)

A. Início agudo e curso flutuante

- Há evidência de uma alteração aguda no estado mental em relação ao estado basal?
- ou
- Este comportamento (anormal) flutuou nas últimas 24h, isto é, teve tendência a ir e vir, ou aumentar ou diminuir na sua gravidade, tendo sido evidenciado por flutuações na escala de sedação (por exemplo, RASS), Glasgow ou avaliação de *delirium* prévio?

B. Inatenção

- O paciente teve dificuldades em focar a atenção, tal como evidenciado por índices inferiores a 8, quer no componente visual quer no componente auditivo do teste de atenção ASE?

C. Pensamento desorganizado

Conversas irrelevantes, fluxo incerto ou ilógico de ideias, mudança imprevisível

Existem sinais de pensamento desorganizado ou incoerente tal como evidenciado por respostas incorretas a duas ou mais das quatro questões e/ou incapacidade de obedecer aos seguintes comandos:

Questões (alternar conjunto A e conjunto B)

Conjunto A	Conjunto B
1. Uma pedra pode flutuar na água?	1. Uma folha pode flutuar na água?
2. Existem peixes no mar?	2. Existem elefantes no mar?
3. Um quilo pesa mais do que dois quilos?	3. Dois quilos pesam mais do que um quilo?
4. Pode-se usar um martelo para pesar uma agulha?	4. Pode usar-se um martelo para cortar madeira?

D. Nível de consciência alterado

Alerta: normal.

Vigilante: hiperalerta.

Letárgico: sonolento, desperta facilmente.

Estupor: difícil de despertar.

Coma: não desperta.

Considera-se positivo para qualquer resposta diferente de "alerta".

Para estabelecer o diagnóstico de *delirium* é necessário que haja obrigatoriamente A e B, e C ou D.

Suporte psicológico

O suporte psicológico visa facilitar tanto a compreensão do paciente, no que diz respeito às orientações a serem seguidas (recomenda-se para tanto não utilizar linguagem médica durante as conversas com o doente), quanto à orientação temporal e espacial, com a disponibilização de relógios, calendários e informações sobre a programação

do dia. Busca, ainda, estimular a participação da família no cuidado com o paciente.

Pacientes que se recuperaram de *delirium* relataram que simples (porém firme) comunicação, orientação da realidade, relógio visível e presença de um parente contribuíram para seu controle durante as crises. Esses e outros esforços feitos especificamente em resposta aos sintomas de *delirium* deveriam ser detalhados nos planos de tratamento.

Explicar o *delirium* para os familiares é muito importante, pois cuidadores que se apresentam tristes ou mal informados podem exacerbar a angústia do paciente.

Suporte ambiental

O suporte ambiental, por sua vez, objetiva evitar extremos de experiência sensorial (excesso de ruído, calor e frio), organizar o cuidado de forma a permitir períodos longos de sono ininterruptos e estimular a atividade física (para aqueles que não podem sequer deambular, recomenda-se realizar movimentos amplos).

Essas estratégias não possuem efeitos adversos, mas, mesmo assim, são pouco utilizadas e só aplicadas em resposta a um agravo intenso, em vez de serem aplicadas à piora do comprometimento cognitivo. O fato de essas estratégias também serem usadas mais na forma clínica hiperativa reflete a prevalente ideia de que esta é a mais grave, quando, na verdade, esses pacientes têm melhores prognósticos do que aqueles com a forma hipoativa.

Tratamento da etiologia de base

Qualquer droga utilizada no manejo do paciente que possa estar relacionada ao *delirium* deve ser suspensa e substituída. Obviamente, o mais adequado seria evitar o uso dessas drogas, até como medida preventiva em pacientes com risco elevado de desenvolver o quadro. No entanto, como nem sempre isso é possível, recomenda-se ao menos a suspensão delas, caso haja desenvolvimento do quadro confusional.

A desidratação e os distúrbios hidroeletrolíticos devem ser corrigidos prontamente, como também deve ser investigado com rapidez o local da possível infecção. Os distúrbios metabólicos e a descompensação aguda de doenças clínicas preexistentes, a exemplo da insuficiência cardíaca ou da doença pulmonar obstrutiva crônica, também devem ser corrigidos de imediato.

Segundo trabalho publicado no *British Journal of Medicine* (BMJ), deveríamos tomar as seguintes medidas ambientais no tratamento do *delirium*³:

Suporte e orientação

- Comunicar de forma clara e concisa; lembrar repetidamente dia, hora, localização e identificações individuais, assim como membros da equipe.
- Disponibilizar claros sinais de orientação para o paciente como: relógio, calendário e programação do dia.
- Ter objetos familiares da casa do paciente no quarto.
- Ter consistência da equipe (como uma enfermeira-chave, por exemplo).
- TV e rádio para relaxar, além de o paciente manter contato com o mundo exterior.
- Orientar familiar e cuidadores para transmitir sentimentos de segurança e orientação.

Evitar um ambiente perturbador

- Simplificar a área do leito removendo objetos desnecessários; disponibilizar espaço adequado entre os leitos.
- Considerar a possibilidade do uso de quartos simples (separados) para evitar extremos sensoriais.
- Evitar usar “jargões” médicos na presença do paciente, pois pode estimular a paranoia.
- Assegurar que a luminosidade está adequada, proporcionando 40 a 60W de luz noturna.
- Controlar excessos de barulho (da própria equipe, equipamentos e visitantes); priorizar < 45 decibéis matutino e < 20 decibéis noturno.
- Manter a temperatura do quarto entre 21,1 e 23,8°C.

Manter a competência mental do paciente

- Identificar e corrigir defeitos sensoriais; se possível, garantir que os pacientes tenham seus óculos, aparelhos auditivos e próteses dentárias. Considerar a necessidade de um intérprete.
- Estimular o autocuidado e a participação no tratamento (com o paciente dando seu *feedback* sobre a dor, por exemplo).
- Organizar o tratamento para que o paciente tenha o máximo de tempo de sono ininterrupto.
- Manter níveis de atividade: paciente ambulatoriais deveriam andar 3x ao dia; pacientes não ambulatoriais deveriam ser submetidos à uma ampla gama de movimentos fisioterápicos por 15min, 3x ao dia.

Tratamento farmacológico com neurolépticos

O reconhecimento precoce do *delirium* e o tratamento imediato de sua causa, podem diminuir sua gravidade,

seu tempo de duração e sua mortalidade. O uso de sedativos pode ser necessário nas seguintes circunstâncias: para a realização de procedimentos essenciais para o diagnóstico e o tratamento; para evitar que os pacientes se machuquem ou agredam os seus cuidadores, para diminuir o estresse e/ou a ansiedade em um paciente muito agitado, havendo, ou não, alucinações.

O haloperidol é a droga de escolha para o tratamento de pacientes com *delirium* e agitação psicomotora. Além de ser o neuroléptico que tem mais publicações mostrando sua eficácia e segurança em relação aos outros (que serão questionadas adiante neste capítulo), ele está disponível em comprimidos, suspensão e injetável (IM e intravenosa [IV]), favorecendo sua escolha. A dosagem inicial do medicamento varia de acordo com o grau de agitação: leve (2,5mg), moderada (2,5 a 5mg) e grave (5 a 10mg). O efeito tem início em 10 a 60min e a duração é de 4 a 6h. Caso haja controle da agitação, com dosagem inicial, administra-se haloperidol em dose de manutenção (2 a 5mg, IV, a cada 2 a 4h, sendo a dose máxima em 24h, de 50mg). No entanto, se a agitação persistir após 30min, dobra-se a dose inicial, podendo essa ser repetida apenas mais uma vez e após três doses.

A infusão IV contínua de haloperidol pode ser considerada para pacientes gravemente doentes com sintomas refratários exigindo múltiplas doses em bolo (situação comum para nossa população em terapia intensiva). Com monitoração por eletrocardiograma (ECG), pode ser iniciado o tratamento com uma dose em bolo de até 10mg, seguida por infusão contínua de até 5 a 10mg/h, devendo-se evitar estourar o limite de 50mg/dia.

Se não há melhora, associa-se benzodiazepínico ou outro neuroléptico (atípico, de preferência, como veremos a seguir o que os trabalhos recentes têm apresentado). Vale ressaltar que apesar de funcionar como sedativo, o haloperidol é uma droga anticolinérgica e pode piorar o estado confusional, portanto todo cuidado é indispensável nesses casos.

Esse fármaco tem as seguintes apresentações: haloperidol e decanoato de haloperidol.

E sobre suas contraindicações:

- Estados comatosos, depressão do SNC em razão de álcool ou outras drogas, doença de Parkinson, lesão nos gânglios de base, afecções neurológicas, encefalopatia orgânica grave, formas graves de nefro e cardiopatia, depressão endógena e primeiro trimestre de gestação.
- Uma situação grave que contraindica formalmente esse plano terapêutico é a existência de miocardio-

patia dilatada. Nessa circunstância, o uso IV de haloperidol está associado à ocorrência de arritmias cardíacas graves, especialmente *torsades de pointes*. Por essa razão é mandatória a realização de um ECG antes do início e durante a farmacoterapia IV com esse fármaco.

Manutenção do paciente após alta

Muitos pacientes com *delirium* recebem alta antes de seus sintomas serem totalmente resolvidos e este fato deve constar no planejamento de seu atendimento após a alta. A necessidade permanente de reabilitação devem ser desenvolvida e documentada de forma explícita. Problemas com atenção e orientação são especialmente persistentes. Episódios adicionais poderão ser impedidos, intervindo em fatores de risco como medicação e deficiência sensorial.

Quanto às sequelas psicológicas do *delirium*, embora não tenham sido suficientemente estudadas, a depressão e o estresse pós-traumático têm sido descritos. A maioria dos pacientes supera o episódio de *delirium*, uma vez que esse passou, mas uma minoria significativa tem preocupações persistentes que ele pode representar o primeiro passo para a perda de faculdades mentais e da independência. Outros pacientes fazem o chamado “*delirium* silencioso”, pois têm vergonha ou medo de admitir os sintomas. Uma visita pós-hospitalar no ambiente de tratamento pode facilitar a adaptação e esclarecer a natureza transitória dos sintomas do quadro.

Atualidades e questionamentos no tratamento do delirium em UTI: neurolépticos típicos (haloperidol) versus atípicos

Além da existência de outras classes de drogas que podem se associar aos antipsicóticos no tratamento do *delirium* em terapia intensiva, há muitos que questionam ainda o uso dos neurolépticos típicos (principalmente o haloperidol) como sendo o de primeira escolha. Porém carecem pesquisas sobre o assunto.

O haloperidol é o medicamento de primeira escolha até para a Society of Critical Care Medicine e a American Psychiatric Association, por ter extensos experimentos e pesquisas clínicas a seu respeito, porém, em pacientes críticos, há escassez. Mais um fator que mostra a necessidades de novos e maiores estudos é que o que sustenta o uso desse fármaco para o *delirium* em UTI é apenas um estudo de 2005. Nesse estudo mais de 900 pacientes foram analisados (83 receberam haloperidol; 906 não o receberam). Ao mesmo tempo em que não houve diferença na duração dos pacientes em ventilação mecânica e estadia na UTI, o grupo em uso de haloperidol teve uma significativa menor mortalidade (Tabela 11.1).

Estudos mais recentes têm demonstrado que esse fato pode e tende a mudar nos próximos anos, considerando a associação de neurolépticos atípicos tendo melhores resultados. Dois estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA) e publicados pelo conceituado jornal *Critical Care Medicine* em fevereiro de 2010.

Tabela 11.1 – Estudos relacionados ao haloperidol

Estudo	Desenho	Métodos	Conclusões
Milbrandt et al. ⁴	<ul style="list-style-type: none">• Coorte retrospectivo• Todos pacientes com mais de 48h de VM• Pacientes em vários tipos de UTI	<ul style="list-style-type: none">• N = 989 pacientes<ul style="list-style-type: none">– Haloperidol: 83– Não haloperidol: 906• Dose diária média de 11,5 – 11,6mg × 3,5 dias	<ul style="list-style-type: none">• O uso de haloperidol foi associado a menor mortalidade hospitalar e maior sobrevivência comparadas a outro grupo• Não foi encontrada diferença entre tempo de VM e alta da UTI
Girard et al. ⁵	<ul style="list-style-type: none">• Prospectivo (<i>MIND</i>)• Paciente em UTI com VM pós-cirúrgica ou não	<ul style="list-style-type: none">• N = 101 pacientes<ul style="list-style-type: none">– Haloperidol: 35– Ziprasidona: 30– Placebo: 36• Doses<ul style="list-style-type: none">– Haloperidol: 15mg/dia– Ziprasidona: 113,3mg/dia• Todos VO• CAM-ICU usado para o screening	<ul style="list-style-type: none">• Sem diferenças na duração do <i>delirium</i> ou coma entre os grupos• Sem diferenças significativas de reações adversas entre os grupos

Tabela 11.2 – Estudos relacionados aos antipsicóticos atípicos

Estudo	Desenho	Métodos	Conclusões
Sipahimalani e Masand ⁷	<ul style="list-style-type: none">• Prospectivo não randomizado• Paciente com desordens psiquiátricas primárias (não em UTI)• Com comorbidades	<ul style="list-style-type: none">• N = 22 pacientes<ul style="list-style-type: none">– Olanzapina: 11– Haloperidol: 11• Doses<ul style="list-style-type: none">– Haloperidol: 5 – 15mg/dia– Olanzapina: 1,5 – 10mg/dia• Ambos VO• DRS foi usada	<ul style="list-style-type: none">• Pico de resposta<ul style="list-style-type: none">– Olanzapina: 6,8 ± 3,5 dias– Haloperidol: 7,2 ± 4,9 dias• Duração do tratamento<ul style="list-style-type: none">– Olanzapina: 23,6 ± 28,3 dias– Haloperidol: 14,6 ± 12,8 dias
Schwartz e Masand ⁸	<ul style="list-style-type: none">• Revisão de prontuários retrospectiva• Paciente com desordens psiquiátricas primárias (não em UTI)• Com comorbidades	<ul style="list-style-type: none">• N = 22 pacientes<ul style="list-style-type: none">– Quetiapina: 11– Haloperidol: 11• Doses<ul style="list-style-type: none">– Haloperidol: 3,4mg/dia– Quetiapina: 211,4mg/dia• DRS foi usada	<ul style="list-style-type: none">• Pico de resposta<ul style="list-style-type: none">– Quetiapina: 6,5 dias– Haloperidol: 7,6 dias• Duração do tratamento<ul style="list-style-type: none">– Quetiapina: 13 dias– Haloperidol: 10,4 dias
Han e Kim ⁹	<ul style="list-style-type: none">• Prospectivo• Misto: UTI, oncológicos, etc.• Duração: 7 dias	<ul style="list-style-type: none">• N = 24 pacientes<ul style="list-style-type: none">– Risperidona: 12– Haloperidol: 12• Doses<ul style="list-style-type: none">– Haloperidol: 1,71mg/dia– Risperidona: 1,02mg/dia• DSM-IV foi usado para <i>screening</i>	<ul style="list-style-type: none">• Sem diferenças entre eficácia e taxa de resposta entre os dois tratamentos
Skrobik ¹⁰	<ul style="list-style-type: none">• Prospectivo randomizado• Pacientes em UTI (cirúrgicos ou não)• Duração: 5 dias	<ul style="list-style-type: none">• N = 73 pacientes<ul style="list-style-type: none">– Olanzapina: 28– Haloperidol: 45• Doses<ul style="list-style-type: none">– Haloperidol: 2,5 – 5mg, a cada 8h– Olanzapina: 5mg/dia titulada• Ambos VO• ICDSC foi usado para <i>screening</i>	<ul style="list-style-type: none">• Ambos os agentes diminuíram os sintomas de <i>delirium</i>, sem diferença significativa.• Seis pacientes com haloperidol desenvolveram síndrome extrapiramidal; nenhuma reação adversa foi relatada com olanzapina
Devlin et al. ⁶	<ul style="list-style-type: none">• Prospectivo• Pacientes em diferentes tipos de UTI• Duração: > 10 dias	<ul style="list-style-type: none">• N = 36 pacientes<ul style="list-style-type: none">– Quetiapina: 18– Placebo: 18• Dose<ul style="list-style-type: none">– Quetiapina: 50 – 200mg, a cada 12h• Todos pacientes receberam haloperidol associado• ICDSC ≥ 4 para <i>delirium</i>	<ul style="list-style-type: none">• Menor tempo para a primeira resolução do <i>delirium</i> com quetiapina em relação ao placebo (1 × 4,5 dias; p = 0,001)• Menor tempo com <i>delirium</i> com quetiapina em relação ao placebo (36 × 120h; p = 0,006)• Sem diferenças na duração de VM, alta hospital e de UTI, e mortalidade

Em um deles (estudo *MIND*) foram analisados 101 pacientes de seis centros médicos diferentes nos EUA, todos com ventilação mecânica em UTI⁵. O estudo não mostrou diferença entre o uso do haloperidol, da ziprasidona e do placebo quando o desfecho analisado foi: dias sem *delirium* ou coma, dias sem ventilação mecânica,

permanência hospitalar e mortalidade. Os efeitos extrapiramidais foram similares entre os grupos tratados e não houve a ocorrência de arritmia ventricular.

No segundo estudo, foram analisados 36 pacientes adultos de três centros médicos acadêmicos⁶. Foi feita a comparação entre o uso da quetiapina (é um antipsicótico atípico

– Seroquel) e o do placebo, os dois associados ao haloperidol, conforme a necessidade do paciente. A quetiapina demonstrou melhor resultado na resolução do *delirium*, no grau de agitação e menor tempo de hospitalização. Porém, entre os dois grupos não houve diferença significativa em mortalidade, tempo de permanência no UTI, incidência de sintomas extrapiramidais e alargamento do intervalo QTc.

Um estudo prospectivo mais antigo avaliou o uso de olanzapina *versus* haloperidol em pacientes internados em UTI⁷. A duração do estudo foi de cinco dias e foram avaliados 22 pacientes (11 em uso de olanzapina e 11 em uso de haloperidol). Ambos os fármacos reduziram os sintomas de *delirium*, porém os pacientes que receberam haloperidol tiveram mais efeitos colaterais extrapiramidais, e nenhum evento adverso foi relatado no grupo da olanzapina.

A Tabela 11.2 mostra os estudos relacionados ao antipsicóticos típicos e atípicos realizados nos últimos anos. Com esses estudos podemos tirar duas importantes conclusões. Primeiramente, que é viável a realização de mais estudos randomizados com a utilização de placebos acerca da eficácia de antipsicóticos típicos e atípicos para pacientes com *delirium* em UTI. Segundo, que realmente ainda faltam estudos maiores para podemos chegar a conclusões mais concretas e seguras.

REFERÊNCIAS

1. ELY, E. W. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*, v. 291, p. 1753-1762, 2004.
2. PANDHARIPANDE, P. et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*, v. 104, p. 21-26, 2006.
3. MEAGHER, D. J. Regular review: delirium: optimising management. *BMJ*, v. 322, p. 144-149, 2001.
4. MILBRANDT, E. B. et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.*, v. 33, p. 226-229, 2005.
5. GIRARD, T. D. et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.*, v. 38, p. 428-437, 2010.
6. DEVLIN, J. W. et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit. Care Med.*, v. 38, p. 695-696, 2010.
7. SIPAHIMALANI, A.; MASAND, P. S. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics*, v. 39, p. 422-430, 1998.
8. SCHWARTZ, T. L.; MASAND, P. S. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics*, v. 43, p. 171-174, 2002.
9. HAN, C. S.; KIM, Y. K. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*, v. 45, p. 297-301, 2004.
10. SKROBIK, Y. et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.*, v. 30, p. 444-449, 2004.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ABREU, P. B.; BOLOGNESI, G.; ROCHA, N. Prevenção e tratamento de efeitos adversos de antipsicóticos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 22, p. 41-44, 2000.
- AMERICAN ASSOCIATION ON MENTAL RETARDATION. *Referência rápida às diretrizes para o tratamento de transtornos psiquiátricos*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 1-1088
- BERGERON, N. et al. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.*, v. 27, p. 859-864, 2001.
- BOTTINO, C. M. C.; LAKS, J.; BLAY, S. L. *Demência e transtornos cognitivos em idosos*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006. p. 180-213.
- JACOBI, J. et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit. Care Med.*, v. 30, p. 119-141, 2002.
- MEDEIROS, F. et al. Síndrome neuroléptica maligna de paciente em uso de olanzapina. *J. Bras. Psiquiatr.*, v. 57, p. 145-147, 2008.
- MORI, S. et al. *Confusion Assessment Method* para analisar *delirium* em unidade de terapia intensiva. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v. 21, p. 58-64, 2009.
- MORITZ, R. D. Sedação e analgesia em UTI: velhos fármacos – novas tendências. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v. 17, p. 52-55, 2005.
- PESSOA, R. F.; NÁCUL, F. E. *Delirium* em pacientes críticos. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v. 18, p. 190-195, 2006.
- PITROWSKY, M. T. et al. Importância da monitorização do *delirium* na unidade de terapia intensiva. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v. 22, p. 274-279, 2010.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 1129-1132.
- SANTOS, F. S. Mecanismos fisiopatológicos do *delirium*. *Rev. Psiquiatr. Clín.*, v. 32, p. 104-112, 2005.
- WACKER, P.; NUNES, P. V.; FORLENZA, O. V. *Delirium: uma perspectiva histórica*. *Rev. Psiquiatr. Clín.*, v. 32, p. 97-103, 2005.

Farmacoterapia do Acidente Vascular Encefálico

Bárbara Contarato Pilon ♦ Clarissa Maria Motta Stoffel ♦
Débora Ribeiro Vidal ♦ Gabriel Rodríguez de Freitas ♦
Hugo Camara Tinoco de Siqueira ♦ Jorge Mugayar Filho ♦
Karine Ramos Bohrer ♦ Lucas Delunardo Acerbi

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Acidente vascular encefálico (AVE) consiste em déficit neurológico focal agudo que persiste por mais de 24h. Os tipos de AVE são divididos em isquêmico e hemorrágico, sendo o isquêmico mais comum, ocorrendo em 80 a 85% dos casos (Fig. 12.1). É uma emergência médica caracterizada por alta morbimortalidade, e por isso deve ser prontamente diagnosticado e receber terapia agressiva. A rápida deterioração do estado mental do paciente é comum nas primeiras horas após o evento. O atendimento inicial deve instituir suporte ventilatório e vigilância hemodinâmica. O suporte clínico prevê hidratação adequada, correção de distúrbios metabólicos e eletrolíticos, controle da hipertermia e profilaxia de complicações não neurológicas.

Acidente vascular encefálico isquêmico

Fase aguda

O manejo da fase aguda engloba um conjunto de medidas que visam estabilizar o paciente, minimizando a lesão

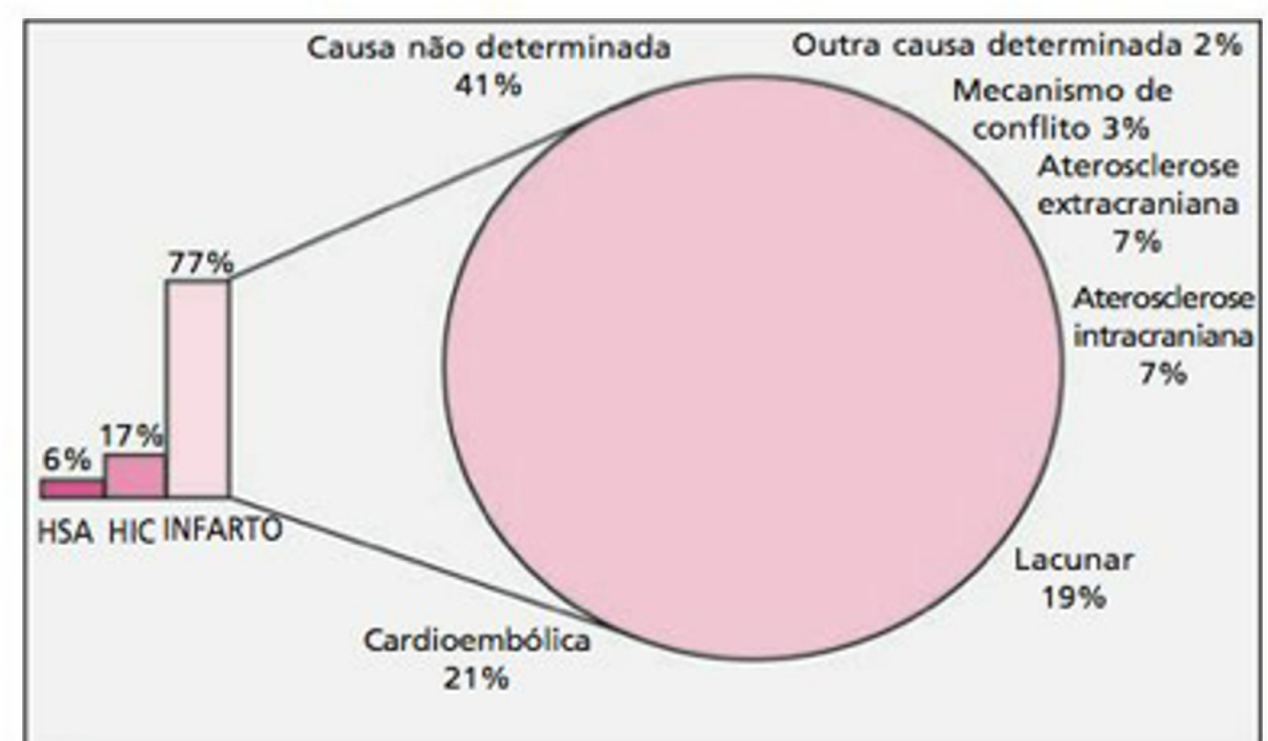


Figura 12.1 – Frequência de AVE e subtipos de infartos de primeira escolha no *Northern Manhattan Stroke Study* (1993 – 1997)¹.

cerebral e aumentando a chance de recuperação após o evento isquêmico. Essas medidas incluem manejo de temperatura, glicemia, pressão arterial, reposição volêmica, oxigenoterapia e vigilância cardiológica (Tabela 12.1).

Cabeceira

A posição da cabeceira ainda é um assunto controverso, devendo ser avaliado caso a caso. Alguns estudos demons-

Tabela 12.1 – Fatores de risco modificáveis que podem alterar a probabilidade de AVE

Fatores de risco	Modificação
Hipertensão	Anti-hipertensivos, dieta, restrição de sal, exercícios físicos
Doença cardíaca	Antiagregantes plaquetários, estatinas
Fibrilação atrial	Anticoagulantes
Diabetes mellitus	Controle de glicose e pressão arterial
Hipercolesterolemia	Dieta, antilipêmicos
Sedentarismo	Exercícios físicos
Tabagismo	Cessação
Alcoolismo	Reduzir o uso
Estenose carotídea assintomática	Antiagregantes plaquetários, endarterectomia, angioplastia, stents
Ataque isquêmico transitório	Antiagregantes plaquetários, endarterectomia

Adaptado de Merritt’s Neurology¹.

traram que a posição horizontal pode otimizar o fluxo sanguíneo, diminuindo a lesão cerebral. Não elevar a cabeceira, porém, pode aumentar a pressão intracraniana; portanto, pacientes com grandes áreas de isquémia, hemorragia intracerebral ou outra situação que possa levar a um efeito de massa devem manter a cabeceira a 30  . Além disso, pacientes com doenças pulmonares e cardíacas podem não tolerar a posição horizontal.

Em suma, as recomendações são elevar a 30   a cabeceira de pacientes com grandes infartos, hemorragia intracerebral, outras causas de hipertensão intracraniana, com rebaixamento de níveis de consciência ou disfagia e com doença cardiopulmonar que não toleram bem o decúbito. Pacientes sem risco de hipertensão intracraniana ou broncoaspiração podem ter sua cabeceira posicionada entre 0 e 15  .

Manejo da temperatura corporal

A hipertermia    maléfica na fase aguda de um acidente isquêmico cerebral, pois, comprovadamente, pode estender a área de infarto, piorando o prognóstico. Sua causa, portanto, deve ser investigada, excluindo-se rapidamente etiologias comuns, como pneumonia por aspiração ou infecções do trato urinário. Alguns mecanismos de piora do quadro neurológico incluem aumento da liberação de

neurotransmissores, produção exagerada de radicais livres, proteólise do citoesqueleto, entre outros.

Portanto, temperaturas maiores que 37,5  C devem ser tratadas o quanto antes. O antipirético recomendado é o paracetamol.

Manejo da glicémia

Hiperglicémia

Ocorre em 60% dos pacientes com AVE sem diagnóstico prévio de diabetes. Níveis glic  micos elevados podem causar dano cerebral por meio do aumento da acidose tecidual decorrente do metabolismo anaeróbico, bem como da produção de radicais livres e da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Nenhum estudo clínico mostrou real benefício do uso de insulina para o tratamento de rotina da hiperglicémia; porém, com base nos dados anteriores, é comum, na prática médica, tratar glicémias maiores que 180mg/dL.

Hipoglicémia

A hipoglicémia (< 50mg/dL) pode mimetizar um evento isquêmico agudo e deve ser tratada com glicose em bolus (25g) ou infusão contínua de solução glicosada a 10 a 20%.

Manejo da pressão arterial

O manejo da pressão arterial no AVE é uma questão amplamente discutida. Pacientes que se apresentam com hipertensão ou hipotensão nas primeiras 24h do evento isquêmico são propensos a pior prognóstico.

Hipotensão

Não é um evento comum, estando associado a grandes infartos cerebrais, falência cardíaca, hipovolemia ou sepse. Nesse caso, a reposição volêmica com cristaloides pode melhorar os níveis pressóricos. Em pacientes com baixo débito cardíaco, deve-se avaliar a necessidade de inotrópicos positivos.

Hipertensão

Em pessoas saudáveis, a queda da pressão arterial é acompanhada de vasodilatação cerebral, o que mant  m o fluxo necessário para esse   rg  o. Em pacientes após um evento isquêmico encefálico, essa autorregulação é perdida. Nessa fase, é muito comum o aumento da pressão arterial, justificado por quadro de hipertensão arterial crônica ou por resposta simpática ao evento agudo ou outro mecanismo; o fato é que o cérebro passa a depender da pressão arterial elevada para manter sua perfusão. Esse evento, porém,    transitório e os níveis pressóricos caem por volta de 20/10mmHg em dez dias. Dentro

978-85-7288-950-6

desse contexto, pode-se entender por que diminuir a pressão arterial em pacientes com AVE pode levar à piora clínica. Portanto, as drogas anti-hipertensivas não devem ser usadas de rotina na primeira semana após um evento isquêmico.

Torna-se necessário o uso de anti-hipertensivos quando os níveis pressóricos passam a ser maléficos, seja em decorrência da hipertensão grave ou da presença de outras doenças associadas. Assim, pressão arterial sistólica (PAS) superior a 220mmHg ou diastólica superior a 120mmHg, doença coronariana isquêmica, insuficiência cardíaca, dissecação aórtica, encefalopatia hipertensiva, insuficiência renal aguda ou pré-eclâmpsia/eclâmpsia são indicações de terapia anti-hipertensiva.

Deve-se ter muita cautela ao diminuir a pressão arterial em um paciente com AVE. Se o paciente possui alguma das indicações anteriores, é preconizado que, nas primeiras 24h, os níveis pressóricos sejam diminuídos aproximadamente em 15%.

Caso o paciente seja candidato à terapia trombolítica, a pressão arterial deve estar menor que 185 x 110mmHg, e assim deve ser mantida durante as 24h que se seguem ao uso desse agente. Se, a despeito do tratamento, os níveis pressóricos não diminuírem, o paciente não deverá receber alteplase (ativador do plasminogênio tecidual).

A fim de evitar que o tratamento agressivo leve à hipotensão, agravando com isso a isquemia, as diretrizes recomendam a monitorização da pressão arterial a cada 15min nas primeiras 2h, a cada 30min nas 6h seguintes e a cada hora até completar 24h do uso do trombolítico.

O anti-hipertensivo de escolha é o labetalol (*bolus*: 20 a 80mg, via intravenosa [IV], a cada 10min/infusão: 0,5 a 2mg/min, IV). Essa droga inicia sua ação em 5 a 10min, durando por 3 a 6h. Os efeitos colaterais incluem vômitos, broncoconstrição, náuseas, bloqueio cardíaco e hipotensão ortostática. Outras drogas de primeira linha incluem ni-

troglicerina (infusão: 5 a 100µg/min, IV) e nicardipino (infusão: 5 a 15mg/h, IV).

O nitroprusso de sódio (infusão: 0,25 a 10µg/kg/min, IV) tem ação imediata à infusão, durando por 1 a 2min após o fim da própria. Embora faça parte da terapia de segunda linha, já que teoricamente pode aumentar a pressão intracraniana e afetar a função plaquetária, é uma das medicações mais usadas no Brasil na fase aguda do AVE, pois sua disponibilidade para uso nas unidades de saúde é maior do que a das drogas supracitadas.

O uso de nifedipino sublingual deve ser desencorajado pelo risco de diminuição abrupta e prolongada da pressão arterial (Tabela 12.2).

Terapia antitrombótica

Antiplaquetários

O uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico (AAS) – 160 a 325mg – nas 48h iniciais após o AVEi é seguro e reduz o risco de recorrência do evento isquêmico, sendo o único agente dessa classe de medicamentos que se mostrou eficiente em tal situação. A dose ótima de AAS ainda é incerta. É contraindicado a pacientes alérgicos ou com sangramento gastrointestinal. Nesses casos, clopidogrel ou ticlopidina são alternativas. A transformação hemorrágica de um infarto isquêmico não contraindica o uso de AAS, principalmente se a hemorragia é petequeial. Não está claro se a suspensão desse fármaco pode alterar a progressão do hematoma, pois há um efeito prolongado do AAS nas plaquetas. Portanto, é aconselhável adiar a administração do AAS, caso este não tenha sido iniciado e o paciente desenvolva hematoma parenquimatoso.

Combinações de AAS com clopidogrel, ticlopidina ou dipiridamol tiveram seu uso pouco avaliado na fase aguda do AVEi, portanto a associação não deve ser feita de rotina, sendo usada em alguns centros em pacientes bem-selecionados.

Tabela 12.2 – Anti-hipertensivos na fase aguda do AVEi

Anti-hipertensivo	Posologia	Comentários
Labetalol	<i>Bolus</i> : 20 – 80mg, IV, a cada 10min Infusão: 0,5 – 2mg/min, IV	Início de ação em 5 – 10min, durando por 3 – 6h. Os efeitos colaterais incluem vômitos, broncoconstrição, náuseas, bloqueio cardíaco e hipotensão ortostática
Nitroglicerina	Infusão: 5 – 100µg/min, IV	
Nicardipino	Infusão: 5 – 15mg/h, IV	
Nitroprusso de sódio	Infusão: 0,25 – 10µg/kg/min, IV	Ação imediata à infusão, durando por 1 – 2min após o seu fim. Segunda linha terapêutica. Teoricamente pode aumentar a pressão intracraniana e afetar a função plaquetária. Uma das opções mais usadas no Brasil na fase aguda do AVE, em razão da alta disponibilidade em unidades de saúde

O inibidor do receptor de glicoproteína-IIb-IIIa, abci-ximabe, não está indicado. Um estudo clínico foi interrompido em virtude do aumento de hemorragia intracraniana. Caso seja feita ou planejada a terapia com trombolíticos, nenhum agente antiplaquetário deve ser ministrado nas primeiras 24h.

Heparinas não fracionada e de baixo peso molecular

Não há indicação do uso rotineiro de *heparina* não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) no tratamento primário do AVE. A administração nas primeiras 48h deve ser evitada, pois aumenta o risco de complicações hemorrágicas.

Apesar de não ter seu benefício comprovado em situações selecionadas e em que não há contraindicação, a anticoagulação pode ocorrer nos seguintes casos:

- Trombose venosa cerebral.
- AVE de origem cardioembólica associada a doença valvar, insuficiência cardíaca congestiva grave ou válvula protética.
- Dissecção de uma artéria de grande calibre cervical ou intracraniana.

No entanto, mesmo nas situações anteriores, são contraindicadas em grandes infartos, hipertensão não controlada ou sangramentos (Tabela 12.3).

Neuroproteção

Abrange medidas que prolongam a tolerância do cérebro à isquemia. Até o momento, não houve melhora da sobrevivência com os fármacos estudados.

O nimodipino e os gangliosídeos mostraram resposta em estudos com animais, porém não foram satisfatórios em humanos.

O sulfato de magnésio tem como possíveis efeitos a diminuição da liberação de glutamato e o bloqueio dos receptores NMDA ou o da entrada de cálcio na célula, porém houve aumento na letalidade com o uso desse fármaco.

O NXY-059, um inibidor de radicais livres, também não mostrou eficácia em estudos randomizados.

A hipotermia é uma medida neuroprotetora potente na parada cardíaca, porém ainda sem confirmação de benefício em pacientes com AVE isquêmico.

Trombolíticos

Trombólise, como o próprio nome já define, diz respeito à lise de um trombo. Como o AVEi decorre da obstrução de um vaso arterial cerebral, seja por um êmbolo proveniente de um sítio proximal, seja por um trombo formado *in situ*, a ideia fundamental dessa terapia é a desobstrução dessa artéria antes que haja lesão tecidual irreversível.

A aprovação pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos da América, em junho de 1996, do ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA)

Tabela 12.3 – Antitrombóticos na fase aguda do AVEi

Classe	Posologia	Comentários
Antiagregantes plaquetários	AAS: 160 – 325mg nas primeiras 48h	AAS é o único eficaz. Uso alternativo de ticlopidina ou clopidogrel em casos de alergia ou sangramento gastrointestinal
Anticoagulantes	–	Não há indicações. Uso nas primeiras 48h deve ser evitado*
Trombolíticos**	Alteplase 0,9mg/kg, máximo de 90mg, sendo 10% em <i>bolus</i> , em 60min, IV	Garantir estabilidade hemodinâmica e suporte vital. Pesquisar possíveis contraindicações absolutas. Uso deve se restringir até 4,5h do episódio de AVEi

* O uso de anticoagulantes deve ser sempre controlado pela relação custo-benefício. Classes selecionadas de pacientes podem se beneficiar do uso dessa classe de antitrombóticos: pacientes com trombose venosa cerebral, AVE de origem cardioembólica associada a doença valvar, válvula protética, etc.

** Tratamentos concomitantes com heparina intravenosa, anticoagulantes orais, AAS ou expansores plasmáticos tipo dextrana nas primeiras 24h após a administração do trombolítico não são permitidos. O que se permite é a injeção subcutânea de HNF (< 10.000UI) ou doses equivalentes de HBPM para a prevenção de trombozes venosas profundas.

como trombolítico para o uso em casos selecionados de AVEi agudo, veio revolucionar a estratégia de tratamento para o AVEi.

Fisiopatologia

Considerando-se que o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) normal é, no mínimo, de 55mL/100g/min, o tecido neuronal começa a apresentar variados graus de disfunção quando há redução desse valor. Vários estudos com animais, corroborados atualmente com estudos de neuroimagem funcional, sugerem que a síntese proteica celular normal começa a diminuir com valores de FSC próximos ao normal (40 a 50mL/100g/min), seguidos de glicólise anaeróbica (35mL/100g/min), perda de transmissão sináptica (20mL/100g/min) e, finalmente, despolarização anóxica das membranas celulares com cessação de atividade elétrica (15 a 17mL/100g/min).

Valores de FSC regional abaixo de 12mL/100g/min resultam em necrose e morte celular, ao passo que déficits transitórios ocorrem quando o FSC se mantém acima de 22mL/100g/min. Os valores de FSC entre 12 e 22mL/100g/min são de extrema importância na fase aguda, já que o tecido neuronal irrigado pelo FSC nesse intervalo constitui a preciosa penumbra isquêmica. Esta representa uma área de tecido neuronal comprometido, disfuncional, mas com grande capacidade de recuperação, desde que o FSC seja restaurado rapidamente.

Se o trombolítico for aplicado dentro de uma “janela terapêutica” para o tratamento do AVE, ou seja, em um momento ótimo para intervir nos processos patológicos desencadeados pela isquemia cerebral, no sentido de minimizar o dano ao sistema nervoso central (SNC), as chances de sucesso são grandes, justificando seu risco na maioria dos casos. Essa janela terapêutica, na maioria das vezes, tem duração de poucas horas, o que determina a necessidade de rapidez no atendimento às pessoas que apresentam um AVEi agudo, bem como na decisão médica de utilizar tais drogas.

O restabelecimento do FSC em uma artéria obstruída é fundamental para o salvamento do tecido neuronal em risco. Logo após a obstrução do vaso, mecanismos fibrinolíticos endógenos entram em ação, culminando com a ativação do plasminogênio em plasmina, que, de forma geral, quebra a malha de fibrina, dissolvendo o trombo. Os ativadores fisiológicos do plasminogênio são vistos no soro em quantidades muito baixas, em concentração 100.000 vezes menor que a do plasminogênio, e incluem o ativador do plasminogênio tecidual e o ativador urocinase do plasminogênio. Entretanto, esse mecanismo fibrinolítico endógeno não é tão eficaz. Ocorre recanalização espontânea na minoria dos pacientes com AVEi e as dro-

gas trombolíticas passam a ser grandes aliadas para a restauração do fluxo sanguíneo.

Manejo clínico

O tratamento de um paciente com AVEi envolve várias fases importantes. Quatro passos iniciais devem ser analisados antes de se usar o trombolítico:

- Garantir estabilidade hemodinâmica e suporte vital.
- Resolver problemas que contribuem para a evolução negativa do quadro; por exemplo, obstrução de vias aéreas e acidose grave.
- Descobrir a fisiopatologia do quadro neurológico (não se pode prescrever um trombolítico para um paciente com acidente vascular encefálico hemorrágico [AVEh]).
- Pesquisar possíveis contraindicações absolutas.

Tomadas essas medidas, pode-se administrar:

- Alteplase 0,9mg/kg, máximo de 90mg, sendo 10% em *bolus*, em 60min.

Essa conduta foi definida pelo estudo *NINDS*, que randomizou 620 portadores de AVEi, sendo metade tratada com alteplase e os demais com placebo. Observou-se recuperação significativa em 38% dos pacientes tratados com alteplase contra 21% do placebo, apesar de diferenças mínimas na taxa final de mortalidade. Vale ressaltar que a hemorragia intracraniana ocorreu em 6,4% dos pacientes que usaram alteplase, mostrando que seu uso é seguro se ela for empregada de forma criteriosa, devendo se restringir até 4h30min após o episódio de AVCi.

Critérios de elegibilidade para uso da alteplase

Inclusão

- Pacientes com diagnóstico de AVEi provável, com déficit neurológico mensurável, com início dos sintomas < 4h30min antes do início do tratamento.
- Idade de 18 a 80 anos. Entretanto, a idade é um critério relativo e vários estudos sugerem que a administração acima dos 80 anos é segura se AVEi confirmado.

Exclusão

- Relacionados à história patológica pregressa do indivíduo:
 - AVCi ou trauma cranioencefálico nos últimos 3 meses.
 - Passado de hemorragia cerebral intraparenquimatosa.

- Grandes cirurgias nos últimos 14 dias.
- Sangramento gastrointestinal ou urinário nos últimos 21 dias.
- Infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos 3 meses.
- Punção arterial recente.

Retirar

- Relacionados ao quadro clínico do doente:
 - Melhora espontânea completa dos sintomas.
 - Sinais neurológicos simples e isolados.
 - Suspeita de hemorragia subaracnóidea.
 - Persistência de altos níveis de pressão arterial (sistólica $\geq 185\text{mmHg}$, diastólica $\geq 110\text{mmHg}$).
 - Sangramento ativo.
- Relacionados a parâmetros laboratoriais:
 - Plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$.
 - Glicose sérica $< 50\text{mg/dL}$.
 - Razão normalizada internacional (INR) $> 1,7$ em vigência de terapia de anticoagulação oral.
 - Tempo de tromboplastina parcial ativado elevado em uso de heparina.
- Relacionados à tomografia computadorizada:
 - Evidências de hemorragia.
 - Evidências de infarto multilobar com hipodensidade envolvendo mais de 33% de um hemisfério cerebral.

Análise epidemiológica

Uma metanálise envolvendo 3.670 pacientes tratados com alteplase ou placebo, dos estudos *NINDS*, *ATLANTIS*, *ECASS* (1, 2 e 3) e *EPITHET*, observou:

Depois de três meses, os *odds ratio* (OR) tiveram resultados favoráveis nos quatro períodos descritos no estudo:

- OR 2,6 (95% IC 1,4 a 4,5) de 0 a 90min.
- OR 1,6 (95% IC 1,1 a 2,4) de 91 a 180min.
- OR 1,3 (95% IC 1,1 a 1,7) de 181 a 270min.
- OR 1,2 (95% IC 0,9 a 1,6) de 271 a 360min.

O número necessário para tratar (NNT) teve os seguintes resultados:

- NNT 4,5 de 0 a 90min.
- NNT 9,0 de 91 a 180min.
- NNT 14,1 de 181 a 270min.
- NNT 21,4 de 271 a 360min.

Essa metanálise sugere que o risco de morte aumenta muito após 4h30min do início dos sintomas, sendo, nesses casos, a terapia trombolítica contraindicada pelo risco de superar o benefício por ela esperado.

Uso de outros trombolíticos intravenosos

A estreptocinase foi associada a risco muito elevado de hemorragia intracraniana e morte, sendo o seu uso contraindicado no caso de acidente vascular encefálico isquêmico. A infusão intravenosa de desmoteplase administrada entre 3 e 9h do evento isquêmico inicial teve bons índices de reperfusão cerebral e melhora clínica no seguimento. Entretanto, esses resultados foram obtidos em ensaios clínicos menores e não foram confirmados pelos estudos *DIAS3* e *DIAS4*.

Tratamentos concomitantes com heparina intravenosa, anticoagulantes orais, AAS ou expansores plasmáticos tipo dextrana nas primeiras 24h após a administração do trombolítico não são permitidos. O que se permite, no entanto, é a injeção subcutânea de HNF ($\leq 10.000\text{UI}$) ou doses equivalentes de HBPM para a prevenção de trombozes venosas profundas.

Prevenção secundária de eventos cerebrovasculares no AVEi (Tabela 12.4)

Anti-hipertensivo

Apesar de numerosos estudos randomizados e metanálises apoiarem a importância do tratamento da hipertensão para a prevenção primária de doenças cardiovasculares, em geral, e acidente vascular encefálico, em particular, poucos estudos comentam diretamente a respeito do papel do tratamento da pressão arterial como prevenção secundária entre as vítimas de acidente vascular encefálico e ataque isquêmico transitório (AIT). Uma metanálise de estudos randomizados mostrou que as medicações anti-hipertensivas reduziram o risco de derrame recorrente após esses eventos. Entretanto, não está bem estabelecido quando a terapia anti-hipertensiva deve ser iniciada após o acidente vascular encefálico.

Tabela 12.4 – Prevenção secundária do AVEi (exceto antitrombóticos)

Classe	Comentários
Anti-hipertensivos	Provável benefício com IECA
Antidiabéticos	Melhor benefício com a pioglitazona
Hipolipemiantes	Melhor benefício com atorvastatina em pacientes com AVE e/ou AIT, com LDL $> 100\text{mg/dL}$

Recomendações

É limitado o número de estudos acerca do regime medicamentoso anti-hipertensivo de escolha para a prevenção secundária de eventos cerebrovasculares. Entretanto, as informações disponíveis indicam que diuréticos ou sua combinação com inibidor da enzima conversora de angiotensina podem ser úteis (classe I, nível de evidência A) e que a escolha de drogas e alvos deve ser individualizada.

Diabetes e hipoglicemiantes

A prevalência de diabetes é de 15 a 33% em pacientes com AVEi, sendo um fator claro de risco para evento primário; entretanto, as informações que constam como fator de risco para novo evento são escassas. Glicemia maior ou igual a 126mg/dL ou hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5% sela o diagnóstico para diabetes. HbA1c maior do que 7% é definida como controle inadequado da hiperglicemia. Dieta, exercícios, hipoglicemiantes orais e insulina são recomendados para o controle glicêmico.

Entre os pacientes diabéticos que tiveram AVE ou AIT, foram estabelecidos guias para controle da glicemia e da pressão arterial (PA).

Nos pacientes com história de AVE, a pioglitazona associou-se a redução do risco relativo de 47% no AVE recorrente e 28% no AVE, IAM e óbito. A rosiglitazona, uma outra tiazolidinediona, foi associada a falência cardíaca e possível retenção de fluidos; no entanto, esse aumento de risco não foi comprovado.

Recomendações

O uso de diretrizes para controle glicêmico e alvos de pressão arterial em pacientes com diabetes é recomendado para pacientes que já tiveram AVE ou AIT (classe I, nível de evidência B).

Hipolipemiantes

Grandes estudos epidemiológicos mostraram modesta associação do colesterol total elevado ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) com aumento do risco de AVEi. Estudos recentes apresentaram relação entre aumento dos triglicérides e AVE ateroesclerótico de grandes artérias, assim como a associação de lipoproteína de alta densidade (HDL) baixa com risco de AVEi. No entanto, até recentemente não estava esclarecido qual seria a importância do uso de estatinas em pacientes com AVE, sem doença coronariana estabelecida, quanto à redução do risco cardiovascular e à prevenção secundária de AVEi.

Demonstrou-se, por meio dos resultados do estudo SPARCL, o benefício de 80mg/dia de atorvastatina em

pacientes com AVEi e AIT com LDL superior a 100mg/dL. A redução do LDL como primeiro alvo lipídico é recomendada pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) – Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults, que também cita outras opções terapêuticas para o tratamento da dislipidemia, que poderiam ser utilizadas em pacientes intolerantes a estatinas, como fibratos e niacina.

Recomendações

Terapia com atorvastatina é recomendada para reduzir o risco de AVE e eventos cardiovasculares em pacientes com AVEi ou AIT e LDL \geq 100mg/dL (classe I, nível de evidência A).

Terapia antitrombótica

Recomenda-se que pacientes que não necessitam de anticoagulação recebam terapia antitrombótica. Quatro agentes antiplaquetários foram aprovados pelo FDA para a prevenção de eventos vasculares em pacientes com AVE ou AIT: AAS, combinação de AAS com dipiridamol, clopidogrel e ticlopidina.

Agentes antiplaquetários

- **AAS:** mostra redução de 15% de risco relativo para qualquer tipo de AVE secundário (isquêmico ou hemorrágico), sendo sua toxicidade dependente da dose. Os principais eventos adversos foram relacionados a sangramento gastrointestinal. Para pacientes em uso de doses baixas (< 325mg/dia) por intervalos prolongados, o risco anual de hemorragia gastrointestinal grave é de aproximadamente 0,4%, que é 2,5 vezes o risco de não usuários desse medicamento. Sua terapia é associada ao aumento do risco de AVEh, o que é menor do que o risco para AVEi, o que foi considerado um real benefício.
- **Ticlopidina:** é antagonista do receptor de difosfato de adenosina (ADP) plaquetário, testada em estudos que a compararam com o AAS em relação ao risco de eventos cerebrovasculares, tendo obtido resultados protetores semelhantes. Seus efeitos colaterais mais frequentes eram diarreia e rash. A taxa de sangramento gastrointestinal foi semelhante ou menor que a do AAS.
- **Clopidogrel:** é outro antagonista do receptor plaquetário de ADP, tendo sido testado e comparado em estudos com outros agentes antiplaquetários, alcançando resultados de segurança comparáveis aos do AAS, com poucas diferenças. Assim como a ticlopidina, diarreia e rash eram os achados mais frequentes, entretanto mostrava-se mais seguro quanto à

incidência de sangramentos gastrointestinais. Neutropenia, caracterizada como fenômeno possível, ocorreu em menos pacientes do que a encontrada nos grupos-placebo. Em geral, a segurança é comparável à do AAS, com poucas diferenças. Ele é uma pró-droga que necessita de oxidação em dois passos pelo citocromo P450 para gerar seu composto ativo, que inibe o receptor de purinas 12 ADP P2Y nas plaquetas. As enzimas hepáticas do complexo CYP envolvidas na metabolização do clopidogrel são várias, e polimorfismos que alterem sua exposição podem alterar a taxa de metabolização da droga e, portanto, sua eficácia e toxicidade. A interação com variadas enzimas do complexo CYP do P450 é a principal razão pela qual pode haver interação negativa entre clopidogrel e inibidores da bomba de prótons (IBP) como o omeprazol. Entretanto, essa interação não foi, de fato, comprovada em estudos subsequentes. Para minimizar o risco potencial, algumas estratégias podem ser usadas, como o uso de IBP ao acordar e clopidogrel antes de dormir. O uso prolongado da combinação AAS e clopidogrel está associado a maior proteção contra eventos cérebro e cardiovasculares, entretanto, também está associado a maior taxa de sangramento com risco de morte. Foram descritos poucos casos de púrpura trombocitopênica trombótica.

- **Dipiridamol em combinação com AAS:** o dipiridamol inibe a fosfodiesterase e a agregação plaquetária relacionada à prostaciclina. Estudos indicam que a combinação de AAS com dipiridamol é, pelo menos, tão eficaz quanto o clopidogrel em monoterapia para prevenção secundária de AVE e AIT, apesar de ser menos tolerada pelos pacientes. A seleção entre esses quatro agentes deve basear-se em eficácia relativa, segurança, custo, comodidade e características e preferências do paciente. A combinação de AAS com dipiridamol pode ser mais eficaz do que AAS em monoterapia para prevenção secundária de eventos cerebrovasculares e a combinação deles com IAM, morte e sangramento de grande monta. Dipiridamol causa cefaleia em 24 a 70% dos pacientes, mais frequentemente em mulheres, não fumantes e em pacientes com ausência de lesões isquêmicas em neuroimagem.

Seleção da terapêutica antiplaquetária

As evidências descritas anteriormente indicam que AAS, ticlopidina, clopidogrel e a combinação de AAS com dipiridamol são igualmente eficazes como prevenção secundária para eventos cerebrovasculares.

Em termos de custo, o AAS é o agente mais barato. As características do paciente podem afetar a escolha do agente, inclusive a tolerância a determinados agentes e comorbidades. Nos pacientes alérgicos a AAS ou com sintomas gastrointestinais, clopidogrel pode ser uma escolha apropriada. Para pacientes que não toleram dipiridamol em decorrência da cefaleia, tanto AAS quanto clopidogrel são apropriados. A combinação de AAS e clopidogrel pode ser apropriada para pacientes com síndromes coronarianas agudas ou com *stent* vascular recente. Triflusal e terutroban não apresentam ganho sobre nenhum dos outros regimes apresentados. Estudos recentes sugerem que o cilostazol seja um agente importante na prevenção secundária do AVEi. Entretanto, estudos foram realizados, principalmente com populações asiáticas, que têm taxas de AVEi e AVEh, diferentes das ocidentais.

Seleção de agentes antiplaquetários para pacientes que sofreram AVE durante o tratamento

Pacientes que apresentam um evento primário ou recorrente estão, em geral, sob terapia antiplaquetária. Infelizmente, não existem estudos clínicos que indicam que a troca de antiplaquetários reduz o risco de eventos subsequentes. Para pacientes com AVEi ou AIT não cardioembólico, o uso de agentes antiplaquetários é recomendado para reduzir o risco de recorrência de evento cérebro ou cardiovascular (classe I, nível de evidência A).

AAS (50 a 325mg/dia) em monoterapia (classe I, nível de evidência A), combinação de 25mg de AAS com formulação de liberação prolongada de dipiridamol 200mg, 2x/dia, e clopidogrel 75mg/dia em monoterapia (classe IIA, nível de evidência B) são opções aceitáveis para a terapia inicial. A seleção de agente antiplaquetário deve ser individualizada com base em fatores de risco dos pacientes, custo, tolerância e outras características clínicas.

A adição de AAS ao clopidogrel aumenta o risco de hemorragia e não é recomendada para prevenção secundária de rotina após AVEi ou AIT (classe III, nível de evidência A).

Sugere-se clopidogrel como alternativa a pacientes alérgicos ao AAS (classe IIA, nível de evidência C).

Para pacientes que sofreram AVEi durante o uso de AAS, não há evidência de que o aumento da dose traga benefícios adicionais. Apesar de antiplaquetários alternativos serem considerados, nenhum agente em monoterapia ou em combinação foi estudado em pacientes que sofreram evento durante o curso de tratamento com AAS (classe IIB, nível de evidência C) (Tabela 12.5).

Tabela 12.5 – Prevenção secundária do AVEi (antiplaquetários)

Fármaco	Comentários
AAS	Redução do risco relativo para AVE secundário. Uso em doses < 325mg/dia eleva em 2,5 vezes o risco de eventos gastrointestinais. Risco de AVEh muito menor do que de AVEi
Ticlopidina	Associada a diarreia e rash. Taxa de sangramento gastrointestinal igual ou menor à do AAS
Clopidogrel	Associado a diarreia e rash. Menos efeitos gastrointestinais. Possível interação negativa com omeprazol. Associado a púrpura trombocitopênica trombótica (raro)
Dipiridamol	Combinação com AAS associada a maior eficácia. Causa cefaleia (alta taxa)

Anticoagulantes

A anticoagulação age na prevenção secundária de evento cerebrovascular em pacientes com AVEi de causa cardioembólica. Para pacientes impossibilitados de anticoagulação oral, indica-se AAS em monoterapia. A combinação de AAS com clopidogrel apresenta risco de sangramento semelhante à varfarina e não é recomendada a pacientes com contraindicação ao uso do anticoagulante oral.

Prevenção de eventos cerebrovasculares em pacientes com fibrilação atrial

Para pacientes com AVEi ou AIT com fibrilação atrial (FA) paroxística (intermitente) ou permanente, recomenda-se anticoagulação com varfarina (INR-alvo de 2,5, com taxa de 2,0 a 3,0) (classe I, nível de evidência A). Entretanto, se pacientes com FA que estiverem sob alto risco de AVE (AVE ou AIT nos últimos três meses, escore de CHADS2 de 5 ou 6, válvula mecânica ou com doença reumática), que necessitam de interrupção temporária da anticoagulação, a terapia de suporte com HBPM por via subcutânea mostrou-se eficaz (classe IIA, nível de evidência C).

Prevenção de eventos cerebrovasculares em pacientes com IAM e trombose ventricular esquerda

Pacientes com AVEi ou AIT decorrente de IAM complicado por formação mural de trombo em ventrículo esquerdo identificado em ecocardiografia ou em outra

técnica de imagem devem ser anticoagulados com INR-alvo de 2,5 (2,0 a 3,0) por, pelo menos, três meses (classe I, nível de evidência B).

Prevenção de eventos cerebrovasculares em pacientes com cardiomiopatia

Não foi definido o benefício da varfarina em pacientes com AIT ou AVE com cardiomiopatia (disfunção sistólica e ritmo cardíaco sinusal), mas seu emprego (para manutenção de INR entre 2,0 e 3,0) ou dos agentes antiplaquetários deve ser considerado para prevenção de recorrência de eventos isquêmicos em pacientes com AIT ou AVE prévios e cardiomiopatias (classe IIB, nível de evidência B).

Prevenção de eventos cerebrovasculares em pacientes com doença valvular cardíaca nativa

Para pacientes com AVEi ou AIT com doença reumática da válvula mitral, independentemente da presença de FA, parece adequado que seja instituída terapia com varfarina (INR 2,0 a 3,0); para evitar o risco adicional de sangramento, não se devem adicionar antiplaquetários rotineiramente.

Prevenção de eventos cerebrovasculares em pacientes com válvulas protéticas cardíacas

Para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas com AIT, recomenda-se varfarina (INR-alvo: 3,0, com variação de 2,5 a 3,5); entretanto, para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas com AVEi ou embolia sistêmica, apesar de anticoagulação oral adequada, AAS 75 a 100mg/dia em adição à terapia, com INR-alvo de 3,0 (variação de 2,5 a 3,5), parece ser adequado para pacientes que não estão sob alto risco de sangramento, como história de hemorragias, varizes ou outras anomalias vasculares que aumentam o risco de sangramento ou coagulopatias (classe IIA, nível de evidência B).

Para pacientes com AVEi ou AIT com válvulas cardíacas biprotéticas, sem que haja outra fonte de tromboembolia, anticoagulação com varfarina, dessa vez com INR-alvo entre 2,0 e 3,0, deve ser considerada.

A dabigatrana é um inibidor oral direto reversível da protrombina que pode ser usado em doses fixas, independentemente da idade ou do peso do paciente, com biodisponibilidade de 5 a 6% e cerca de 80% eliminados pelos rins. Em contraste com os antagonistas orais da vitamina K, a dabigatrana não necessita de monitorização contínua da coagulação. Avaliaram-se 110 ou 150mg, 2x/dia, de dabigatrana em comparação com a varfarina em pacientes com FA, sob risco e com AVEi ou AIT prévios. Um estudo concluiu que a dabigatrana, na dose de 150mg,

978-85-7288-950-6

2×/dia, apresentava benefício real como prevenção secundária quando comparada à varfarina. A dosagem maior (150mg, 2×/dia) parece apresentar maior proteção contra eventos cerebrovasculares secundários, apesar da maior incidência de hemorragia gastrointestinal, ao passo que a dosagem menor (110mg, 2×/dia) apresenta a mesma eficácia da varfarina, com menos efeitos colaterais.

A dabigatrana também se mostrou eficaz em evitar o sangramento intracraniano, por mecanismos ainda não conhecidos (postula-se que uma das causas seja o fato de não atravessar a barreira hematoencefálica). Os efeitos farmacodinâmicos da droga podem ser medidos pela monitorização do tempo de tromboplastina parcial ativado e tempo de trombina ou de heparina. Para pacientes que desenvolvem insuficiência renal, podem ser usados o fator VII ativado, o concentrado de complexo protrombínico ou a diálise para reverter seus efeitos. Por fim, ela interage com inibidores da glicoproteína P: amiodarona, verapamil, claritromicina, quinidina, sendo essa última contraindicada a pacientes em uso de dabigatrana. Recentemente, o FDA aprovou a dose de 150mg para prevenção secundária de AVEi/ATI em pacientes com FA.

Outras drogas estão sendo testadas e desenvolvidas para melhorar o prognóstico e diminuir os efeitos colaterais dessa classe de pacientes. Assim, novos estudos são necessários para que se estabeleçam novas alternativas e que melhorem os custos das drogas que são consideradas as mais efetivas. Um outro horizonte é a terapia guiada pelo padrão genético de exposição de proteínas de cada paciente. Entretanto, o custo dessas operações torna não só o acesso do paciente a essas tecnologias, como o estudo delas, muito restrito (Tabela 12.6).

Tabela 12.6 – Prevenção secundária do AVEi (anticoagulantes)

Fármaco	Indicações
HNF	Muito pouco indicada para uso contínuo
HBPM	Eficácia em pacientes com AVEi/AIT e FA paroxística ou permanente
Varfarina	Pacientes com AVEi/AIT e FA paroxística ou permanente (INR-alvo de 2,0 – 3,0). Pacientes com AVEi/AIT e IAM ou trombose ventricular esquerda. Benefício possível em pacientes com AVEi/AIT e cardiomiopatias. Pacientes com AVEi/AIT e doença valvular cardíaca nativa ou com válvulas protéticas
Dabigatrana	Dose de 150mg aprovada para pacientes com FA e AVEi/AIT prévios

Tratamento medicamentoso da hipertensão intracraniana no AVE

Edema é causa importante de lesão cerebral e morte em pacientes com grandes infartos. Em geral, o edema cerebral que traz risco à vida do paciente ocorre entre o segundo e o quinto dia, porém mais de um terço dos pacientes pode apresentar essa afecção nas primeiras 24h.

A pressão intracraniana normal em adultos é $\leq 15\text{mmHg}$. Quando ultrapassa 20mmHg, é considerada hipertensão intracraniana patológica.

Alguns sintomas permitem pensar na possibilidade de hipertensão intracraniana, como cefaleia, diminuição do nível de consciência e vômitos. Alguns possíveis sinais incluem paralisia do VI par craniano, papiledema e tríade de Cushing, formada por bradicardia, depressão respiratória e hipertensão arterial sistêmica. Em alguns pacientes, é importante monitorizar a pressão intracraniana e determinar a pressão de perfusão cerebral (PPC). Essa medida é calculada pela diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC). A PPC ideal em pacientes com hipertensão intracraniana é 60 a 75mmHg, já que esses valores permitem melhor perfusão e, consequentemente, menor lesão cerebral.

O diagnóstico é obtido pela clínica descrita anteriormente, pela história do paciente e pelos exames de imagem. Desvio da linha média ou achatamento dos ventrículos na tomografia computadorizada ou ressonância magnética é muito sugestivo de que o paciente com AVE evoluiu com hipertensão intracraniana. Nessa situação, deve ser avaliada a monitorização da PIC. Normalmente, a monitorização invasiva não é indicada para pacientes acordados e capazes de atender a comandos. A PA deve ser suficiente para manter a PPC maior que 60mmHg. Para isso, pode ser necessário o uso de vasopressores. Como já dito anteriormente neste capítulo, alguns estudos mostraram que a elevação da cabeceira pode diminuir a PPC. No entanto, em razão da eficácia desse procedimento em diminuir a PIC, indica-se seu uso de acordo com a PPC.

Outras possíveis causas de piora da pressão intracraniana são dor e elevação da temperatura. Por isso, medidas de controle, como analgesia e antitérmicos, são de grande valia.

Somente deverá ser tratada a PIC que permanece além de 20mmHg por mais de 5 a 10min.

O manitol é um diurético osmótico cujo mecanismo de ação envolve a passagem da água acumulada nas células neuronais para a circulação, e daí para a urina, através da excreção renal. É preparado em uma solução a 20% e administrado em *bolus* de 1g/kg via IV, com dose de manutenção de 0,25 a 0,5g/kg, geralmente a cada 6 a 8h. O início da sua ação ocorre em segundos, durando por

4 a 24h. Há relatos de efeito rebote com piora da PIC, provavelmente após doses repetidas em um cérebro com a barreira hematoencefálica lesada, revertendo o gradiente osmótico. Os efeitos colaterais incluem hipernatremia, osmolaridade sérica superior a 320mOsm, necrose tubular aguda e queda da PA. Seu uso deve ser desencorajado em pacientes com doença renal conhecida. Furosemida (0,5 a 1mg/kg, via IV) pode ser administrada em associação ao manitol para potencializar seu efeito, porém aumenta o risco de desidratação e hipocalemia.

O glicerol teve seu uso consagrado para controle da PIC por meio de osmorregulação, porém está caindo em desuso, pois causa mais efeito rebote e é menos eficaz que o manitol.

O uso de salina hipertônica é eficaz em diminuir a PIC, embora existam poucos estudos sobre o desfecho desses pacientes. O volume e a tonicidade da solução variam muito (7,2 a 23,4%).

Os barbituratos usados em *bolus* diminuem de forma rápida a pressão intracraniana e podem ser usados para tratar crises agudas. Pentobarbital é a droga geralmente usada na dose de 5 a 20mg/kg, seguidos de 1 a 4mg/kg/h. O tratamento deve se basear na PIC e na PPC. As complicações dessa terapia incluem hipotensão, muitas vezes exigindo vasopressores, e perda da confiabilidade no exame neurológico (Tabela 12.7).

AVEh

O AVEh apresenta-se na forma de hemorragia intraparenquimatosa ou hemorragia subaracnoide (HSA). A monitorização da pressão intracraniana ou a drenagem cirúrgica é indicada em alguns casos. A HSA será abordada separadamente no final deste capítulo.

Controle da hemostasia

As alterações hemostáticas podem contribuir para hemorragia intracraniana. Pacientes com risco incluem aqueles em uso de anticoagulantes orais, portadores de deficiências congênitas ou adquiridas do fator de coagulação e aqueles com anormalidades plaquetárias qualitativas ou quantita-

tivas. Portanto, pacientes com grave deficiência de fator de coagulação ou trombocitopenia grave devem receber o fator apropriado ou terapia de reposição de plaquetas, respectivamente.

Para os pacientes tratados com anticoagulantes orais (ACO) com risco de hemorragia, deve-se corrigir a INR. Infusões de vitamina K e plasma fresco congelado (PFC) são recomendadas; porém, recentemente, o concentrado de complexo protrombínico (CCP) e o fator VII recombinante (rFVIIa) surgiram como possíveis opções terapêuticas. A vitamina K, mesmo quando administrada por via IV, exige horas para corrigir a INR. A eficácia do PFC é limitada pelo risco de reações alérgicas e transfusionais, pelo tempo de processamento e pelo volume necessário para a correção.

CCP são fatores derivados do plasma usados para tratar, principalmente, a deficiência do fator IX. Como também contêm os fatores II, VII e X, além do IX, eles estão cada vez mais recomendados para a reversão da varfarina. CCP têm com vantagens a rápida reconstituição e administração, tendo altas concentrações de fatores de coagulação em pequenos volumes e inativação de agentes infecciosos. Embora as diferentes preparações de CCP possuam diferentes quantidades relativas de fatores (sendo, provavelmente, o VII o de menor quantidade), vários estudos demonstraram que podem normalizar rapidamente a INR (em minutos) dos pacientes que fazem uso de ACO. Embora os CCP possam, teoricamente, aumentar o risco de trombose, este parece ser relativamente baixo.

Portanto, os pacientes com hipertensão intracraniana (HIC) cuja INR é alargada em razão do ACO devem interromper o uso de varfarina, receber terapia de substituição dos fatores vitamina K-dependentes e vitamina K, via IV, com o objetivo de corrigir a INR. CCP não apresentou melhora dos resultados comparado com o PFC, mas pode ter menos complicações em comparação com ele. O fator VII recombinante não substitui todos os fatores de coagulação e, embora a INR possa ser reduzida, a coagulação não pode ser restaurada *in vivo*. Portanto, o rFVIIa não é recomendado rotineiramente como um único agente para a reversão da anticoagulação oral na HIC (Tabela 12.8).

Tabela 12.7 – Tratamento do edema cerebral no AVE

Fármaco	Posologia	Comentários
Manitol	<i>Bolus</i> de 1g/kg, IV, com dose de manutenção de 0,25 – 0,5g/kg, a 20% a cada 6 – 8h	Início de ação em segundos, durando 4 – 24h. Risco de hipocalemia e desidratação. Uso potencializado por furosemida
Pentobarbital	5 – 20mg/kg, seguidos de 1 – 4mg/kg/h	Tratamento baseado na PIC e na PPC

Tabela 12.8 – Controle da hemostasia no AVEh

Alternativa	Comentários
Vitamina K	Demora na correção da INR
PFC	Risco de reações alérgicas e reações transfusionais
CCP	Contêm os fatores vitamina K-dependentes Normalizam a INR em minutos Muito baixa probabilidade de ocasionar infecções
rFVIIa	Não restaura a coagulação de modo eficaz <i>in vivo</i> . Não recomendado para restauração da anticoagulação oral na HIC

Antiplaquetários

Estudos do efeito do uso prévio do antiagregante plaquetário na HIC com hematoma em crescimento apresentaram resultados conflitantes. Em alguns estudos, o uso do agente antiplaquetário não foi associado à expansão do hematoma. Por outro lado, a disfunção plaquetária pode estar associada à expansão do hematoma e ao desfecho clínico. Portanto, o uso de transfusões de plaquetas em pacientes com HIC, com histórico de uso de antiagregantes plaquetários, é considerado experimental.

Controle de trombose venosa profunda

Os pacientes com HIC apresentam alto risco de eventos tromboembólicos. Mulheres e afrodescendentes parecem constituir o grupo de maior risco. Compressão pneumática intermitente combinada com meias elásticas reduzem a ocorrência de trombose venosa profunda após HIC. Além disso, após cessar o sangramento, uma baixa dose de HBPM, por via subcutânea, ou HNF pode ser considerada para a prevenção de tromboembolia venosa em pacientes acamados, após 1 a 4 dias do início do episódio de HIC.

Controle da PA

A PA é frequentemente elevada em pacientes com hemorragia cerebral. A hipertensão arterial pode contribuir para a expansão hidrostática do hematoma cerebral, edema peri-hematoma e ressangramento, estando diretamente associada a um prognóstico reservado em pacientes vítimas de AVEh. Por outro lado, a redução sem critérios da PA pode intensificar a isquemia na área de penumbra do hematoma, assim como o tamanho da área de infarto cerebral e isquemia peri-hematoma. Essas alterações são

Tabela 12.9 – Controle da PA no AVEh

Condição	Medida
PAS > 200mmHg ou PAM > 150mmHg	Considerar redução agressiva da PA com anti-hipertensivo em infusão IV contínua
PAS > 180mmHg ou PAM > 130mmHg, com evidências de aumento da PIC	Considerar monitorização da PIC e redução da PA com droga intermitente ou em infusão IV contínua, mantendo PPC \geq 60mmHg
PAS > 180mmHg ou PAM > 130, sem evidências de aumento da PIC	Considerar redução da PAM até níveis maiores que 110mmHg ou até atingir PA 160 x 90mmHg, usando droga intermitente ou em infusão IV contínua

decorrentes da perda da autorregulação cerebral provocada pelo evento hemorrágico.

A recomendação atual da diretriz (American Heart Association) de condutas no paciente com AVE sugere que os seguintes níveis pressóricos sejam os objetivos do tratamento, conforme descrito na Tabela 12.9 a seguir.

Drogas de escolha

- *Nitroprusseto de sódio*: vasodilatador com efeitos sobre os territórios arterial e venoso, com ação na musculatura vascular lisa. O metabólito ativo responsável pela redução da PA é o óxido nítrico, que possui ação vasodilatadora. Promove diminuição da resistência vascular periférica, reduzindo assim a PA. Sua ação ocorre segundos após a infusão ser iniciada, alcançando o efeito máximo em 2min.
- *Labetalol*: antagonista dos receptores α_1 e β -adrenérgicos. O bloqueio dos receptores α_1 causa relaxamento do músculo liso arterial e vasodilatação. Além do efeito vasodilatador, a queda da PA provocada pelo bloqueio do receptor β é explicada pela estimulação simpática reflexa do coração. O labetalol está disponível na forma oral e na formulação IV, mas sua disponibilidade no mercado brasileiro ainda é restrita.

Controle da glicemia

Sabe-se que a hiperglicemia aumenta o risco de transformação hemorrágica nos pacientes submetidos à terapia trombolítica. Por outro lado, a hipoglicemia é prejudicial à área de penumbra isquêmica. O controle da glicemia elevada por meio de infusão contínua com insulina não é indicado pelo risco de hipoglicemia. O manejo da hiperglicemia ainda precisa ser melhor definido, mas se sabe que a hipoglicemia deve ser evitada. Os níveis séricos de glicose devem ser monitorizados, e a recomendação atual

é que se mantenha a normoglicemia. Embora não existam estudos que sugiram um valor de corte para o início do tratamento com insulina, a manutenção da glicemia abaixo de 185mg/dL é recomendada por algumas diretrizes.

Anticonvulsivantes

A incidência de crises convulsivas nas duas primeiras semanas após o evento hemorrágico é relatada entre 2,7 e 17% do total de pacientes, a maior parte ocorrendo nos primeiros dias. Há evidências de que o uso da profilaxia anticonvulsivante não reduz a incidência de convulsões. Estudos eletroencefalográficos relatam estado subclínico epilético em 28 a 31% dos pacientes, apesar de terem recebido profilaxia anticonvulsivante. Por isso, a nova recomendação é de que a profilaxia medicamentosa com drogas anticonvulsivantes não seja usada.

O uso de drogas anticonvulsivantes é indicado aos pacientes que apresentem crises convulsivas ou estado epilético no eletroencefalograma (EEG). Portanto, deve-se considerar a monitorização com EEG em pacientes com depressão do estado mental.

A *fenitoína* exerce atividade anticonvulsivante sem causar depressão geral do SNC. Seu mecanismo de ação baseia-se na limitação do disparo repetitivo de potenciais de ação, provocado pela despolarização persistente dos neurônios. Dose: 15 a 18mg/kg (ataque) e 5 a 7mg/kg/dia (manutenção).

Prevenção do ressangramento

Entre os fatores de risco modificáveis, o controle da hipertensão sistêmica é o mais importante. HIC relacionada à anticoagulação oral está associada a pior evolução e maior risco de recorrência do sangramento. O efeito dos agentes antiplaquetários no ressangramento e na gravidade do AVE parece ser menor que o efeito causado por anticoagulantes, sugerindo que o tratamento com agentes antiplaquetários seja uma alternativa mais segura que o uso de anticoagulantes após o evento hemorrágico. Estudo recente (*SPARCL*) mostrou possível associação entre redução agressiva de níveis de LDL e aumento de risco de ressangramento. Entretanto, a pequena amostra dessa classe de pacientes no início do estudo limita as conclusões sobre esse assunto.

HSA

A HSA é um evento clínico grave que se caracteriza por ruptura e sangramento abrupto, ficando o sangue geralmente limitado ao espaço do líquido cefalorraquidiano, compreendido entre as membranas pia-máter e aracnoide. Os fatores de risco para tal evento incluem hipertensão arterial,

tabagismo, uso abusivo de álcool e de cocaína, sexo feminino, história familiar de doença vascular cerebral e pós-menopausa. Dentre as etiologias, o trauma é a causa mais comum de HSA. Na forma espontânea, os aneurismas correspondem a 75 a 80% das hemorragias, e malformações arteriovenosas são responsáveis por 4 a 5% desses eventos. Causas menos frequentes são vasculites que envolvem o SNC, distúrbios de coagulação, tumores, dissecção de artéria cerebral e doença falciforme, entre outras. HSA de etiologia desconhecida pode ocorrer em 14 a 22% dos casos.

A prevenção inclui o tratamento da hipertensão arterial, a cessação do tabagismo e o rastreamento de aneurisma em casos selecionados por angiografia, angiorressonância ou angiotomografia.

A HSA é uma emergência médica frequentemente subdiagnosticada. Deve-se suspeitar fortemente de HSA quando o paciente apresentar início agudo de cefaleia, devendo-se inicialmente realizar tomografia computadorizada de crânio e, caso o exame seja negativo ou inconclusivo, punção lombar para análise do liquor. A angiografia cerebral seletiva deve ser realizada em pacientes com HSA para documentar a presença e as características anatômicas dos aneurismas.

Após diagnóstico da HSA, a administração de nimodipino oral é indicada, na dose de 60mg, via oral (ou cateter nasogástrico em pacientes com diminuição do nível de consciência), de 4 em 4h, por até três semanas após HSA. A prevenção do vasoespasma cerebral, principal causa de morte na HSA, baseia-se na expansão do volume intravascular, objetivando a hipervolemia, a hipertensão e a hemodiluição (os três “Hs”). O tratamento endovascular, mediante embolização do aneurisma com uma espiral de platina (mola), é uma alternativa terapêutica cada vez mais atraente. Se diagnosticada hidrocefalia aguda associada à hemorragia, a drenagem ventricular externa deve ser instalada. A administração profilática de anticonvulsivantes pode ser considerada no período imediato pós-hemorragia. Para o controle da hiponatremia, administração de grandes volumes de fluidos hipotônicos e redução do volume intravascular devem ser evitadas após a HSA, com monitorização de pressão venosa central, pressão de oclusão da artéria pulmonar e balanço hídrico. Se já instalada, a hiponatremia pode ser corrigida com a administração de solução salina hipertônica e acetato de fludrocortisona.

Melhora no prognóstico de sequelas motoras

Déficits motores podem apresentar-se como sequelas graves depois de um AVEi, sendo, por diversas vezes, refratários ao tratamento fisioterápico. Além disso, a de-

pressão pós-evento vascular pode agravá-los. Tendo em vista a implicância que a melhora nesse quadro tem para o prognóstico do paciente, estão sendo avaliados diversos temas fundamentados em neuromodulação do SNC.

Em estudo recente, Chollet *et al.*² testaram um tratamento adjuvante com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, com o programa de reabilitação-padrão utilizado em 113 pacientes iniciais (livres de depressão) com AVEi recente e hemiparesia grave; 57 pacientes, com média de 17,1 na Fugl-Meyer Motor Scale (FMMS), foram tratados com 20mg/dia de fluoxetina por aproximadamente 90 dias e 56 pacientes, com média de 13,4 na FMMS, receberam placebo. O tratamento com fluoxetina ocasionou a melhora na escala em 34 pontos em média, comparado com o aumento médio de 24,3 pontos do placebo. A fluoxetina também apresentou taxa de 7% de depressão, ao passo que o placebo apresentou 29%. A melhora na FMMS foi considerada independente do efeito antidepressivo da fluoxetina.

Esse estudo chegou à conclusão de que, em pacientes com AVEi, com déficit motor de moderado a grave, a prescrição precoce de 20mg/dia de fluoxetina por três meses, associada à fisioterapia, mostrou benefício na recuperação motora. Modulação da plasticidade neural por drogas é uma via promissora para o tratamento desses pacientes, com outras drogas da mesma classe, como a paroxetina e o citalopram. Conceitua-se que essas drogas possuam ação neuroprotetora e promovam neurogênese hipocampal. Anfetaminas, teoricamente, poderiam trazer efeitos positivos, mas os estudos feitos com seu uso foram contraditórios.

Outras classes de drogas testadas com esse fim, como neurolépticos e benzodiazepínicos, atraSDRAM a recuperação.

Foram observados os seguintes efeitos adversos durante o estudo: hiponatremia, náuseas, diarreia, dor abdominal, aumento de enzimas hepáticas, distúrbios psiquiátricos, insônia e crise epiléptica parcial, sendo apenas os efeitos gastrointestinais mais incidentes na fluoxetina do que no placebo.

REFERÊNCIAS

1. ROWLAND, L. P.; PEDLEY, T. A. *Merritt's Neurology*. 12. ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2010.
2. CHOLLET, F. et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, v. 10, n. 2, p. 123-130, 2011. EPUB 2011 Jan 7.

LEITURA COMPLEMENTAR

BEDERSON J. B. et al. American Heart Association – guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement

for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, v. 40, n. 3, p. 994-1025, 2009. EPUB 2009 Jan 22.

CRAIG, S. et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.*, v. 7, n. 5, p. 391-399, 2008. EPUB 2008 Apr 7.

DIENER, H. C. et al. RE-LY study group – dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.*, v. 9, n. 12, p. 1157-1163, 2010. EPUB 2010 Nov 6.

EUROPEAN STROKE ORGANISATION (ESO) EXECUTIVE COMMITTEE. ESO Writing Committee – guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.*, v. 25, n. 5, p. 457-507, 2008. EPUB 2008 May 6

FURIE, K. L. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research – guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, v. 42, n. 1, p. 227-276, 2011. EPUB 2010 Oct 21.

HACKE, W. et al. ECASS investigators – thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, v. 359, n. 13, p. 1317-1329, 2008.

HANKEY, G. J. Lowering blood pressure in acute stroke: the SCAST trial. *Lancet*, v. 377, n. 9767, p. 696-698, 2011.

HANKEY, G. J.; EIKELBOOM, J. W. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol.*, v. 9, n. 3, p. 273-284, 2010.

KARAM, J. G.; LONEY-HUTCHINSON, L.; MCFARLANE, S. I. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. *J. Cardiometab. Syndr.*, v. 3, n. 1, p. 68-69, 2008.

MAYER, S. A. et al. FAST trial investigators – efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, v. 358, n. 20, p. 2127-2137, 2008.

MAYER, S. A. et al. Recombinant activated factor VII intracerebral hemorrhage trial investigators – recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, v. 352, n. 8, p. 777-785, 2005.

MORGENSTERN, L. B. et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing – guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, v. 41, n. 9, p. 2108-2129, 2010. EPUB 2010 Jul 22.

QURESHI, A. I. et al. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study investigators – effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch. Neurol.*, v. 67, n. 5, p. 570-576, 2010.

ROBINSON, R. G.; ADAMS, H. P. Selective serotonin-reuptake inhibitors and recovery after stroke. *Lancet Neurol.*, v. 10, n. 2, p. 110-111, 2011. EPUB 2011 Jan 7.

SANDSET, E. C. et al. SCAST study group – the angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*, v. 377, n. 9767, p. 741-750, 2011.

Toxicologia e Sistema Nervoso Central

Augusto César Miranda Vilela ♦ Bruna Cerbino de Souza ♦
Júlio Cesar Antonio Moreira ♦ Francisco José Werneck de Carvalho ♦
Márcio Duarte Viçoso Barcellos

INTRODUÇÃO

O atendimento de um paciente com quadro de intoxicação é de grande importância clínica na unidade de terapia intensiva, sendo necessária uma abordagem ampla, desde o ato de reconhecer e utilizar corretamente os antídotos específicos até o momento de se adotar a conduta mais adequada à terapêutica. Não podemos nos esquecer também de outros tipos de intoxicações exógenas, sejam estas de origem ocupacional ou acidental, as quais são tão importantes quanto as de origem medicamentosa e serão abordadas mais adiante nesta obra.

No que se refere às intoxicações medicamentosas, podem-se classificar os principais fármacos responsáveis em três grupos:

- Psicolépticos: drogas depressoras do sistema nervoso central (SNC).
- Psicoanalépticos: drogas ativadoras do SNC.
- Psicodislépticos: drogas perturbadoras do SNC.
- Outras substâncias.

Desta forma, dada a prevalência dos quadros de intoxicação nas unidades de terapia intensiva e a necessidade de uma atuação precisa e rápida para a reversão dos quadros, na maioria dos casos urgentes, este capítulo tem como objetivo assistir o profissional de saúde na abordagem das principais intoxicações de origem medicamentosa, orientando-o desde o quadro clínico até o diagnóstico, revelando as condutas imediatas a serem tomadas, e destacando também os principais efeitos no SNC.

EPIDEMIOLOGIA

A intoxicação de origem medicamentosa é a mais prevalente em seres humanos em nosso país, ocupando, de 1996 a 2008, o primeiro lugar nas estatísticas do Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (Sinitox). No ano de 2008, as intoxicações de origem medicamentosa alcançaram 29,3% dos casos, seguidas pelas causadas por animais peçonhentos, responsáveis por 23,5%. Esses casos de intoxicação por medicamentos concentraram-se, no ano de 2008, nas regiões Sudeste (48%) e Sul (35,8%), tendo maior prevalência entre crianças com menos de 5 anos (36,5%), jovens de 15 a 19 anos (33,6%) e adultos de 20 a 29 anos (29%), sendo mais frequentes no sexo feminino.

De um total de 18.231 tentativas de suicídio por intoxicação reportadas no ano de 2008, 62,7% estão relacionadas ao tipo medicamentoso. Dentre os grupos de medicamentos, destacam-se os fármacos psicotrópicos, como ansiolíticos e antidepressivos, que figuram entre os principais responsáveis por intoxicações no Brasil.

PSICOLÉPTICOS

Os psicolépticos são fármacos depressores do SNC, dividindo-se em:

- Hipnóticos e sedativos:
 - Benzodiazepínicos.
 - Barbitúricos.
 - Opioides.
- Neurolépticos.

Hipnóticos e sedativos

Benzodiazepínicos

Benzodiazepínicos são fármacos de grande importância em terapia intensiva em virtude de sua ampla gama de aplicações. São úteis desde a sedação de pacientes agitados e a reversão de quadros convulsivos até o tratamento de processos associados à ansiedade e depressão, como fármacos hipnóticos e relaxantes musculares. Considerando-se essa vasta implicação terapêutica e sua ação direta sobre o SNC, justifica-se a grande incidência de intoxicações por esses fármacos. Assim sendo, é imprescindível o conhecimento sobre diagnóstico e conduta nesse tipo de quadro clínico, tendo este se iniciado dentro ou fora da unidade de terapia intensiva.

Farmacocinética

Os benzodiazepínicos podem ser administrados tanto por via enteral quanto por via parenteral; em ambos os casos, a passagem para a corrente sanguínea é rápida. Em seguida, ocorre sua ligação a proteínas plasmáticas e distribuição pelos diversos tecidos, sendo a concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR) semelhante à do fármaco livre no plasma. Um erro frequente em unidades de terapia intensiva é a administração de diazepam por via intramuscular. O diazepam apresenta absorção errática por essa via, sendo preferencial seu uso por via intravenosa.

A biotransformação dos benzodiazepínicos é hepática e dá-se por meio da oxidação pelos sistemas enzimáticos microsossomais (citocromo P450). A excreção é predominantemente renal, como subprodutos livres ou conjugados inativos. A Tabela 13.1 relaciona os benzodiazepínicos mais utilizados, suas respectivas meias-vidas e seus picos de concentração plasmática.

Os benzodiazepínicos podem ser classificados em quatro categorias, de acordo com suas meias-vidas de eliminação:

- Ação ultrarrápida (efeito quase imediato).
- Ação curta (meia-vida de menos de 6h).
- Ação intermediária (meia-vida de 6 a 24h).
- Ação longa (meia-vida superior a 24h).

Tabela 13.1 – Benzodiazepínicos de uso frequente

Fármaco	Concentração sanguínea máxima (h)	Meia-vida de eliminação (h)
Alprazolam	1 – 2	12 – 15
Diazepam	1 – 2	20 – 80
Flurazepam	1 – 2	40 – 100
Lorazepam	1 – 6	10 – 20

Adaptado de Katzung¹.

Farmacodinâmica

A ação dos benzodiazepínicos se foca nos receptores inibitórios ativados pelo ácido γ -aminobutírico do subtipo A ($GABA_A$), levando a um aumento da afinidade do receptor pelo neurotransmissor. Deste modo, como tal receptor é responsável pela maior parte da transmissão inibitória no SNC, os benzodiazepínicos acabam por promover um efeito depressor pela potencialização do efeito do GABA.

Clínica da intoxicação

O quadro clínico se apresenta por rebaixamento do nível de consciência, sonolência, letargia, confusão mental, ataxia e disartria. Pode ocorrer também amnésia, depressão respiratória, diplopia, hipotensão arterial, bradicardia e hipotermia.

Em sua maioria, as intoxicações por benzodiazepínicos são de curso benigno, raramente havendo coma por depressão severa do SNC. Relatos de óbitos decorrentes de tais intoxicações são mais frequentes com a associação do fármaco com álcool, o qual potencializa o efeito depressor da droga.

Conduta

A conduta se foca na manutenção dos sinais vitais do paciente e na hemodinâmica de suporte, como reposição volêmica e uso de drogas vasoconstritoras. Segue-se a avaliação do risco toxicológico, o qual é definido pela dosagem do fármaco que levou ao quadro tóxico.

Pacientes que sofreram intoxicação por baixas doses de benzodiazepínicos podem ser tratados com adsorção química por carvão ativado apenas, a qual interrompe a circulação êntero-hepática do fármaco e acelera a velocidade de eliminação da substância química do plasma para o trato gastrointestinal.

Caso tenha ocorrido superdosagem, a conduta inicia-se pela lavagem gástrica com intubação prévia, a fim de evitar broncoaspiração, seguida do uso de carvão ativado e de catárticos osmóticos, como o sorbitol, que atuam minimizando a absorção do fármaco, acelerando sua eliminação do organismo.

No combate direto à intoxicação, indica-se o uso do flumazenil, o qual age como antagonista competitivo, impedindo a ação dos benzodiazepínicos nos receptores GABA_A, revertendo o quadro de sedação e depressão respiratória induzido por estes, entretanto não dispensando o suporte ventilatório.

O flumazenil deve sempre ser administrado por via intravenosa, tendo ação rápida e meia-vida de 0,7 a 1,3h, devido à rápida depuração hepática. Assim, é adequado complementar a dose de ataque com infusão lenta da droga.

É importante ressaltar que o flumazenil precipita síndrome de abstinência em pacientes que desenvolveram dependência a benzodiazepínicos, cursando com agitação, confusão, tontura e náuseas. Além disso, induz crises convulsivas em indivíduos em que foram utilizados benzodiazepínicos para controle de convulsão. Como contraindicação para o uso do antídoto, destacam-se os pacientes que fazem uso de antidepressivos tricíclicos, os quais, se forem usados de forma concomitante, podem levar a arritmias cardíacas e convulsões.

Barbitúricos

Barbitúricos são fármacos sedativo-hipnóticos usados de forma mais frequente no passado, tendo sido substituídos paulatinamente pelos benzodiazepínicos, por conta de seus efeitos colaterais de maior importância e pelo risco de levar o paciente ao coma induzido por níveis séricos elevados do fármaco. Entretanto, seu uso não está descartado, sendo na maioria das vezes droga de segunda escolha no arsenal terapêutico quando estão descartados os benzodiazepínicos.

São fármacos depressores não seletivos do SNC, agindo sobre o córtex sensorial, reduzindo a atividade motora e alterando a função cerebelar. Não possuem efeito analgésico, provocando desde excitabilidade, sedação leve e incoordenação motora até coma profundo. Em dose terapêutica alta, causa anestesia geral. Seu uso continuado pode ocasionar tolerância e/ou dependência.

Farmacocinética

Os barbitúricos costumam ser administrados por via oral. Possuem absorção rápida, cujo início de ação varia entre 10 e 60min, de acordo com o agente e a formulação. Podem sofrer atrasos em sua absorção em razão da presença de alimentos no estômago. Também podem ser administrados por via intramuscular e intravenosa, sendo esta última empregada para tratamento de estado epilético e anestesia geral.

Os barbitúricos distribuem-se por todo o organismo com relativa facilidade e são capazes de atravessar a

placenta, à exceção do aprobarbital e do fenobarbital, que são menos lipossolúveis.

O metabolismo e a conjugação dos barbitúricos ocorrem no fígado, antes da excreção renal. A oxidação provoca a formação de alcoóis, cetonas, fenóis e ácidos carboxílicos, que podem ser encontrados na urina nessas formas ou conjugados ao ácido glicurônico. Cerca de 35% do fenobarbital e praticamente todo o aprobarbital são excretados inalterados pela urina. A excreção renal pode ser ampliada por diuréticos osmóticos e/ou alcalinização da urina.

A eliminação dos barbitúricos é mais rápida em jovens que em idosos e lactentes. Suas meias-vidas sofrem ampliação durante a gravidez, assim como nas doenças hepáticas crônicas.

Farmacodinâmica

Os bárbitúricos agem em todo o SNC, inibindo respostas polissinápticas, sobretudo nas sinapses em que a neurotransmissão é mediada pela ação do GABA nos receptores GABA_A. Estes se ligam em sítios diferentes dos visados pelos benzodiazepínicos, tendo como efeito o prolongamento do tempo de abertura dos canais iônicos de cloreto associados a esse receptor.

Em altas concentrações, os barbitúricos têm efeito GABAmimético, com ação direta sobre os canais de cloreto, além de deprimir a ação de neurotransmissores excitatórios, como o ácido glutâmico. Isso potencializa o efeito depressor sobre o SNC, tendo como principais efeitos sistêmicos a redução dos níveis séricos de 2,3-difosfoglicerato, depressão miocárdica e maior predisposição a infecções.

Clínica da intoxicação

O quadro tóxico tem como principais consequências o rebaixamento do nível de consciência, alterações cardiovasculares e gastrointestinais. Como causa do óbito, decorre, normalmente, de insuficiência cardiorrespiratória ou é secundário à depressão de centros medulares vitais.

Os efeitos da intoxicação por barbitúricos sobre o SNC são sonolência, letargia, confusão, delírio, disartria, hiporreflexia ou arreflexia, ataxia, nistagmo, hipotermia e depressão respiratória. Sobre os aparelhos cardiovascular e gastrointestinal, tem como principais consequências hipotensão e taquicardia, podendo evoluir para um quadro de choque, e redução do tônus e alteração da motilidade intestinal.

Conduta

A estratégia terapêutica visa, de forma imprescindível, à assistência respiratória, mantendo a via respiratória pérvia com monitorização respiratória e cardiovascular.

São de grande importância a avaliação da gasometria e a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico, sendo necessária a correção da hipovolemia, devendo-se considerar o uso de drogas vasopressoras.

Indica-se o uso do carvão ativado de forma seriada, bem como a lavagem gástrica com intubação prévia, para prevenir aspiração. A lavagem gástrica deve ser realizada nas primeiras 24h do atendimento; o lavado pode ser feito com sonda mais larga ou por via endoscópica, a fim de remover todo o conteúdo. A alcalinização urinária também é indicada, a fim de acelerar a eliminação do fármaco, devendo ser acompanhada de avaliação do pH urinário e da função renal do paciente.

Opioides

Os opioides são analgésicos de efeito central, usados há muito tempo para alívio da dor intensa. Têm como protótipo farmacológico a morfina, derivada da papoula (*Papaver somniferum* e *Papaver album*), principal alcaloide componente do ópio.

Podem ser divididos em três grupos:

- Opiáceos: derivados naturais (por exemplo, morfina, codeína).
- Opioides semissintéticos (por exemplo, heroína, hidrocodona, hidromorfona).
- Opioides sintéticos (por exemplo, metadona, meperidina, fentanila).

São indispensáveis para a analgesia e a progressão da conduta em pacientes graves, sendo reservados para dores de caráter mais intenso e menos responsivo a outros tipos de analgésicos. Este tópico terá abordagem voltada para a morfina, por ser o protótipo deste grupo farmacológico.

Farmacocinética

Os opioides, em geral, são absorvidos rapidamente pelo trato gastrointestinal. Seus efeitos são menos intensos na administração oral em relação à parenteral, em virtude de sofrerem metabolismo hepático de primeira passagem. Quando administrada por via intravenosa, a morfina, bem como a maioria dos opioides, tem ação imediata.

A morfina tem taxa de aproximadamente 33% de ligação a proteínas plasmáticas, não sendo armazenada nos tecidos e apresentando concentrações teciduais baixas 24h após sua administração. A maior via de metabolismo é a conjugação com o ácido glicurônico, havendo a formação de dois metabólitos: morfina-6-glicuronídeo e morfina-3-glicuronídeo.

A morfina-6-glicuronídeo possui propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina e, graças à sua maior potência e concentração, pode ser responsável pela

maior parte da atividade analgésica da morfina em pacientes cujo uso se faz cronicamente. É excretada por via renal, o que ocasiona seu acúmulo em casos de insuficiência renal. Isso explica a longa duração e potência da morfina em pacientes com função renal comprometida.

Em adultos, a meia-vida da morfina é de 2h. Em pacientes idosos, recomenda-se a administração de doses mais baixas, por conta do menor volume de distribuição e do declínio da função renal.

Farmacodinâmica

Há três tipos clássicos de receptor opioide: μ , δ e κ . Cada um deles tem uma distribuição anatômica particular no cérebro, medula e periferia. Grande parcela dos opioides empregados na prática clínica é seletiva para os receptores μ , o que demonstra sua similaridade com a morfina. No entanto, quando da administração desses fármacos em doses elevadas, tais substâncias podem interagir com subtipos adicionais do receptor, alterando assim seu perfil farmacológico.

Os receptores opioides se encontram acoplados à proteína G, provocando a inibição da atividade da adenililciclase. Esta leva à hiperpolarização celular dos neurônios responsáveis pela condução nervosa central e periférica dos estímulos dolorosos, tendo efeito analgésico potente.

Clínica da intoxicação

A intoxicação por opioides caracteriza-se por analgesia, euforia ou disforia, sentimentos de calor, rubor facial, prurido facial, xerostomia e miose.

O uso intravenoso de um opioide pode causar sensações na região inferior do abdômen, descritas como ímpeto orgiástico, seguidas de uma sensação de sedação e sonhos.

A intoxicação grave pode causar depressão respiratória, arreflexia, hipotensão, taquicardia, apneia, cianose e morte. Esse quadro clínico é tratável tanto em serviços de emergência clínica quanto em terapia intensiva.

Conduta

A intoxicação por opioides, por si só, não leva os indivíduos a procurar tratamento médico, exceto em casos de *overdose*. Esta geralmente ocorre em pessoas com baixa tolerância ou relativamente inexperientes no uso de opioides, em dependentes que misturam opioides com outras drogas psicodélicas e em pessoas que variam a dosagem da droga com frequência.

O manejo de casos de *overdose* de opioides, que deve ocorrer em unidade de emergência médica, inclui:

- Estabelecimento de suporte ventilatório adequado.
- Correção da hipotensão.
- Manejo de edema pulmonar.

É importante ressaltar que esse edema pulmonar está relacionado ao extravasamento dos capilares pulmonares e não à sobrecarga de fluido; portanto, drogas diuréticas são contraindicadas.

Coma e depressão respiratória são achados comuns nesses casos. O uso de naloxona é proposto em todas as ocasiões nas quais existe suspeita de *overdose* de opioides, bem como em situações de crise convulsiva induzida por meperidina. Também cabe observar que, caso o paciente esteja febril, é necessária investigação quanto à existência de infecções, como pneumonia por aspiração, endocardite, celulite, meningite, AIDS e hepatite.

Cabe ressaltar que a reversão da intoxicação por fármacos opioides induz a um quadro de abstinência da droga, a qual deve ser tratada não apenas farmacologicamente, mas também com acompanhamento psicossocial, evitando recaídas, além de auxiliar na cognição e no comportamento do paciente.

O tratamento farmacológico inclui:

- **Terapias de substituição:** são farmacoterapias da mesma classe da substância abusada. Podem ser a mesma substância que foi abusada ou uma substância similar. Os principais medicamentos utilizados para abstinência de opioides são metadona e buprenorfina.
- **Terapias de não substituição:** a clonidina, um agonista de receptores α_2 , é eficaz na redução de sinais e sintomas de abstinência de opioides. No entanto, possui pouco ou nenhum efeito em reduzir o anseio por opioides.
- **Manutenção:** caracteriza-se por um período de mais de 180 dias de uso do medicamento. Vários fármacos estão disponíveis para serem usados nessa modalidade de tratamento: metadona, buprenorfina, clonidina, *levo- α -acetilmetadol*, outros opioides (codeína, tramadol) e, pelo menos 15 dias após a retirada de qualquer opioide, a naltrexona.

Neurolépticos

Este grupo farmacológico comporta as drogas antipsicóticas, medicamentos indicados de forma intercambiável no tratamento da esquizofrenia, que têm como ação a redução da atividade psicomotora cerebral, sendo indicados no controle de quadros de agitação e excitação. Os neurolépticos também agem no controle da psicose, sendo indicados em pacientes com delírios e alucinações e no controle de quadros de *delirium* em unidades de terapia intensiva.

São utilizados há mais de 50 anos; portanto, seus efeitos, tanto benéficos como adversos, são bem conhecidos. Estes últimos têm grande importância na clínica,

já que determinados subgrupos de antipsicóticos apresentam efeitos adversos mais intensos, levando mais facilmente a quadros de intoxicação.

Os neurolépticos podem ser divididos, quanto à estrutura química, nos seguintes subgrupos: derivados da fenotiazina, derivados da dibenzapina e derivados da butirofenona, sendo as demais drogas enquadradas no grupo de estruturas mistas. Neste tópico, serão abordados os derivados da fenotiazina e da butirofenona, os quais apresentam maior probabilidade de levar o paciente a quadros de intoxicação.

Farmacocinética

Os antipsicóticos, em sua maioria, são altamente lipofílicos, ligando-se facilmente às membranas e acumulando-se no cérebro, pulmões e demais tecidos com irrigação abundante. Esses fármacos também atingem a circulação fetal e se fazem presentes no leite materno.

As meias-vidas variam de 20 a 40h, embora possam ser encontrados padrões complexos de eliminação tardia de alguns fármacos, como as butirofenonas. Os efeitos desses fármacos possuem duração longa (no mínimo 24h), o que permite a administração em dose única por dia após adaptação aos seus efeitos colaterais iniciais. A prolongada ação desses fármacos no organismo, bem como sua lenta remoção, pode cooperar para um agravamento tardio de quadro de psicose após interrupção do tratamento. Tais circunstâncias corroboram também com o fato de que metabólitos de alguns antipsicóticos podem ser encontrados na urina meses após a interrupção do uso.

Os antipsicóticos sofrem metabolismo mediado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP) hepático e por glicuronidação, sulfatação e demais processos de conjugação. Seus metabólitos hidrofílicos são excretados na urina e na bile, sendo a maioria biologicamente inativa. Há, porém, alguns metabólitos, como os metabólitos N-desmetilados das fenotiazinas e o metabólito hidroxílico lábil do haloperidol e da mesoridazina, que são ativos, podendo colaborar com a atividade do composto original e desequilibrar as correlações dos níveis sanguíneos com os efeitos dos fármacos.

Antipsicóticos menos potentes podem acarretar indução suave de seu próprio metabolismo hepático, como ocorre com a clorpromazina.

Farmacodinâmica

As dibenzepinas, como a clozapina, interagem de forma moderada com os receptores dopaminérgicos e com várias outras classes de receptores (adrenérgicos α_1 e α_2 , 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, H1, colinérgicos muscarínicos).

A risperidona apresenta significativas atividades anti-serotoninérgica, antidopaminérgica, antiadrenérgica e antihistamínica, mas fraca ação antimuscarínica. A risperidona e a clozapina exibem grande afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e dopaminérgicos D₂ menores. A risperidona possui atividade antidopaminérgica mais potente e antimuscarínica menos potente, podendo acarretar sintomas extrapiramidais e hiperprolactinemia proeminente.

Compostos fenotiazínicos atuam bloqueando os receptores pós-sinápticos dopaminérgicos. Também geram bloqueio α -adrenérgico e deprimem a liberação de hormônios do hipotálamo e da hipófise. Nesse grupo enquadram-se os antipsicóticos típicos, como clorpromazina, flufenazina e a tioridazina.

As butirofenonas constituem uma classe de compostos que são antagonistas potentes do receptor D₂, destacando-se o haloperidol como principal droga desse grupo.

Clínica da intoxicação

O quadro clínico do paciente decorre da impregnação do fármaco no receptor de dopamina, prolongando seu efeito inibitório. Os sinais e sintomas decorrem da ação do fármaco, principalmente, na via nigroestriatal. A intoxicação, mais frequente entre os derivados da fenotiazina e da butirofenona, causa o aparecimento de sintomas extrapiramidais, os quais variam de acordo com a dosagem da droga que provocou o quadro tóxico.

Em sua forma leve a moderada, que é frequente em concentrações terapêuticas da droga, a intoxicação provoca inicialmente xerostomia, retenção urinária e alterações motoras, como distonias, acatisia, rigidez muscular e síndrome oculógira. Pode também se apresentar de forma mais marcante, ocasionando discinesias tardias e parkinsonismo, com tremores e sinal da roda dentada.

Em intoxicações graves, ocorre hiporreflexia severa, com depressão respiratória e crises convulsivas, normalmente do tipo tônico-clônica generalizada, podendo levar o paciente ao coma. Cabe ressaltar que sua administração pode provocar alargamento do intervalo QT, predispondo a arritmia cardíaca.

Dentre as intoxicações graves, destaca-se a síndrome neuroléptica maligna (SNM), a qual não é dose-dependente, sendo mais frequente no uso de fármacos derivados das butirofenonas, em particular o haloperidol. Apresenta-se por rigidez muscular intensa, acidose láctica, hipertermia, rebaixamento do nível de consciência e elevação da pressão arterial. Muitas vezes, é acompanhada de elevação dos títulos plasmáticos de creatinina fosfocinase (CPK), sendo indicativo de rabdomiólise e tendo alta taxa de mortalidade. São, portanto, imprescindíveis seu diagnóstico e tratamento imediato.

Conduta

A conduta inicial, como na maioria das intoxicações, dá-se na abordagem emergencial, nas primeiras 6h após a administração da droga, com uso de carvão ativado, bem como lavagem gástrica, sempre antecedida de intubação orotraqueal, a fim de evitar broncoaspiração. Devem-se manter estáveis os sinais vitais do paciente, preconizando a manutenção do equilíbrio hemodinâmico e o controle gasométrico do paciente.

As alterações motoras involuntárias, das quais se destacam distonias e discinesias tardias, podem ser tratadas com difenidramina, por via intramuscular, ou benzodiazepínicos, como o diazepam, por via intravenosa.

Nos casos de SNM, a conduta se inicia por um diagnóstico preciso, obtido a partir do quadro clínico e dos seguintes exames laboratoriais:

- Leucocitose.
- Elevação de CPK.
- Elevação de aldolase.

Após o diagnóstico, a conduta recomendada será:

- Suspensão imediata do neuroléptico.
- Avaliação cuidadosa dos sinais vitais, das vias aéreas, do estado de hidratação e do nível de consciência.
- Manter vias aéreas desobstruídas e avaliar a necessidade de administrar oxigênio.
- Reverter a hipertermia por meios físicos.
- Atuar vigorosamente sobre a rigidez muscular, por meio de:
 - Anticolinérgicos injetáveis ou orais (biperideno, amantadina).
 - Relaxantes musculares simples (benzodiazepínicos).
 - Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, L-dopa).
 - Relaxantes musculares mais potentes (dantroleno).

É de extrema importância, além da monitorização clínica, a monitorização laboratorial: leucograma, CPK, eletrólitos, ureia, creatinina, entre outros. Cabe ressaltar que, em casos mais graves, quando os pacientes ficam muito acamados, faz-se necessária a administração de anticoagulantes, em razão do risco de embolias.

As características específicas dos fármacos utilizados nesta conduta serão descritas a seguir.

Bromocriptina

Atua diretamente no receptor dopaminérgico como seu agonista. Seus efeitos adversos incluem náusea, vômitos,

hipotensão ortostática, cefaleia, tontura e arritmias cardíacas. Deve ser usado com cautela em hipertensos, cardiopatas ou hepatopatas. O uso prolongado pode produzir fibrose retroperitoneal e pulmonar, bem como fusões e espessamentos pleurais.

Progestágenos, estrógenos e contraceptivos orais interferem no efeito da bromocriptina. Ela deve ser administrada nas refeições para reduzir náuseas.

Amantadina

O mecanismo de ação como antiparkinsoniano e nas reações extrapiramidais induzidas por fármacos é desconhecido, embora se tenha demonstrado que induz a um incremento da liberação de dopamina no cérebro. A amantadina é um fármaco com atividade antiparkinsoniana, antidiscinética e antiviral. Seus efeitos colaterais incluem náusea, tontura, sensação de queda iminente e insônia.

Dantroleno

Derivado da hidantoína, é um potente relaxante muscular de ação direta. Produz relaxamento da musculatura esquelética, afetando diretamente a resposta contrátil dos músculos em um sítio dentro da célula muscular. O efeito miorrelaxante é a base da sua eficácia na redução da destruição e da hipertermia muscular associadas à SNM. O dantroleno por via intravenosa reduz os espasmos musculares em aproximadamente 90% dos casos de SNM. O relaxamento muscular pode proporcionar melhora generalizada dos sintomas minutos após a administração, embora, na maioria dos casos, os efeitos benéficos levem várias horas para manifestar-se.

Como precauções e efeitos adversos, citam-se fraqueza muscular, sonolência, tontura, vertigem, náusea, diarreia, mal-estar, fadiga, fala indistinta, distúrbios visuais, alteração do paladar, depressão, confusão, alucinação, nervosismo e insônia. O uso prolongado pode ocasionar hepatite, convulsões e derrame plural com pericardite. O dantroleno deve ser usado com cautela em pacientes com doença hepática e pulmonar crônica. Seu uso é reservado para os casos mais graves de SNM.

Precusores de dopamina (L-dopa)

A levodopa ou L-dopa é um precursor metabólico da dopamina que atravessa facilmente essa barreira, sendo, portanto, um composto dopaminomimético. Os efeitos adversos do uso de L-dopa podem incluir hipotensão postural, taquicardia, arritmias, náuseas, vômitos, queda de cabelo, confusão, distúrbios emocionais, insônia, alucinações, agitação, depressão e ansiedade.

PSICOANALÉPTICOS

Os psicoanalépticos são fármacos ativadores do SNC, dividindo-se, principalmente, em:

- Antidepressivos.
- Anfetaminas.
- Cocaína.

Antidepressivos

Inibidores da monoamino-oxidase

Os inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) são agrupados como fármacos antidepressivos, mais usados no passado, tendo sido progressivamente deixados como droga de última escolha. São indicados em casos não responsivos a outros tipos de antidepressivos, como inibidores da recaptação de serotonina ou mesmo tricíclicos. Os IMAO apresentam grande número de efeitos colaterais potencialmente graves, os quais variam de simples cefaleias a graves crises hipertensivas. A principal droga que representa esse grupo é a tranilcipromina.

Cabe ressaltar que, recentemente, foram desenvolvidos IMAO seletivos para as enzimas MAO-A e MAO-B, as quais, por sua vez, apresentam menos efeitos hipertensivos. A clorgilina e a moclobemida são os principais inibidores seletivos da MAO-A; a selegilina é o inibidor seletivo da MAO-B. Em ambos os casos, esses fármacos apresentam efeito antidepressivo menos significativo, sendo a selegilina indicada no controle de quadros parkinsonianos juntamente à levodopa e à carbidopa.

Farmacocinética

Os IMAO são facilmente absorvidos pelo trato gastrointestinal. Seu início de ação dá-se entre 7 e 10 dias, podendo levar de 4 a 8 semanas para alcançar seu efeito terapêutico pleno. Em geral, são necessários 10 dias para a recuperação da atividade da MAO, posto que, em 5 a 10 dias, os IMAO irreversíveis inibem as MAO dos subtipos A e B permanentemente. Exceção se faz à moclobemida, a qual inibe somente a MAO-A de modo reversível e por um curto intervalo (aproximadamente 24h). Dessa forma, não é necessário esperar duas semanas para o retorno da produção da MAO, a fim de que outros antidepressivos possam ser prescritos.

Os IMAO sofrem biotransformação hepática rapidamente por oxidação e, possivelmente, apresentam metabólitos ativos. Sua excreção e de seus metabólitos se dá por via renal.

Farmacodinâmica

Os IMAO inibem a atividade da MAO. Esta enzima apresenta dois subtipos, A e B, os quais são responsáveis pelo metabolismo de serotonina, dopamina e norepinefrina. A redução da atividade da MAO acarreta aumento da concentração desses neurotransmissores, o que promove o efeito antidepressivo de tais fármacos.

Clínica da intoxicação

Em virtude de seus importantes efeitos colaterais, costuma-se fazer controle rígido da dosagem e posologia dos IMAO. Deste modo, intoxicações por superdosagem não são frequentes, embora não seja incomum que o paciente demonstre intolerância à dose posológica do fármaco, cuja principal consequência é a crise hipertensiva, a qual se apresenta por cefaleia intensa, palpitações, midríase, taqui ou bradicardia, dor torácica intensa, sudorese, febre, fotossensibilidade, náuseas, vômitos, rigidez de nuca e, em casos graves, hemorragia intracraniana.

Em pacientes que fazem uso concomitante de IMAO e drogas serotoninérgicas, como amitriptilina, fluoxetina e sertralina, há risco aumentado de síndrome serotoninérgica, a qual se manifesta por confusão mental, hipomania, hiper-reflexia, inquietação, mioclônias, calafrios, tremores, diarreia, febre e incoordenação motora.

Conduta

Diagnosticada a crise hipertensiva em paciente que faz uso de IMAO, pode-se controlá-la com nitroprussiato de sódio, vasodilatador periférico de ação imediata, utilizado na dosagem de 0,3 a 1 µg/kg/min, por via intravenosa. A dose pode ser progressivamente aumentada até o máximo de 10 µg/kg/min.

Em pacientes que desenvolvem síndrome serotoninérgica, indica-se a suspensão imediata da droga, o que normalmente promove rápida melhora. Caso tenha ocorrido a síndrome com ingestão recente do fármaco por via oral, indica-se lavagem gástrica com intubação orotraqueal prévia e uso de carvão ativado.

Inibidores da recaptação de monoaminas (antidepressivos tricíclicos)

Este grupo de drogas é mais conhecido como antidepressivos tricíclicos (ADT), por apresentarem um núcleo com três anéis. Amplamente utilizados nos últimos 40 anos, os ADT têm como modelo farmacológico a imipramina e a amitriptilina, as quais agem como inibidores mistos da recaptação de serotonina, norepinefrina e, em menor proporção, dopamina, além de apresentarem efeitos secundários em outros receptores neuronais.

Farmacocinética

Os ADT são completamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, com importante efeito de primeira passagem hepática (metabolização de 55 a 80%). São altamente lipofílicos, concentrando-se principalmente no miocárdio e SNC, apresentando farmacocinética linear e atingindo concentração de equilíbrio, em média, em 5 dias.

O pico de concentração plasmática varia entre os tipos de drogas:

- Aminas terciárias (imipramina, clomipramina, amitriptilina): 1 a 3h.
- Aminas secundárias (desipramina, nortriptilina): 4 a 8h.

A meia-vida de eliminação varia de acordo com o fármaco:

- Imipramina: 4 a 34h.
- Clomipramina: 17 a 37h.
- Amitriptilina: 10 a 46h.
- Nortriptilina: 13 a 88h.

Farmacodinâmica

Os ADT bloqueiam a recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina, serotonina e, em menor proporção, dopamina, no botão sináptico, sendo a atividade pós-sináptica variável, frequentemente associada aos seus efeitos colaterais. Os ADT bloqueiam receptores muscarínicos, histaminérgicos, β-adrenérgicos, serotoninérgicos e, mais raramente, dopaminérgicos.

Com isso, os ADT promovem, agudamente, aumento da eficiência da transmissão monoaminérgica, envolvendo os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico através do aumento da concentração sináptica de norepinefrina e serotonina pelo bloqueio de sua recaptação.

Cronicamente, os ADT dessensibilizam receptores β₁-adrenérgicos e serotoninérgicos 5-HT₂ no SNC, em decorrência da ativação de sistemas mensageiros secundários.

Clínica da intoxicação

A intoxicação por ADT pode ser dividida em três fases. A primeira, no primeiro dia de intoxicação, caracteriza-se por manifestações anticolinérgicas, como mucosas secas, hipertermia, hiperemia, visão turva, taquicardia, excitação, delírios, alucinações, mioclônias, convulsões do tipo tônico-clônicas e outras distonias, além de midríase.

A segunda fase aparece após o primeiro dia e pode durar até o terceiro dia, com quadro de depressão dos estímulos neuroquímicos, diminuição do nível de consciência até coma, grau variável de depressão respiratória com consequente hipóxia, hiporreflexia, hipotensão e hipotermia.

A terceira fase, que aparece após 72h, tem como característica o retorno do quadro de agitação, delírios e marcada síndrome anticolinérgica.

As manifestações cardíacas podem surgir nas primeiras horas de intoxicação, mas com manifestações clínicas mais importantes nas fases subsequentes, em geral nos casos mais graves. Incluem arritmias como taquicardia sinusal, que é um achado frequente, taquicardia ou fibrilação ventricular. Bradíarritmias são menos frequentes, mas têm prognóstico reservado. Também encontramos condução anormal com prolongamento do PR, QRS e QT, bem como bloqueio atrioventricular de graus variados. A hipotensão dá-se, inicialmente, por vasodilatação, mas pode evoluir por depressão miocárdica direta com posterior choque cardiogênico, edema agudo de pulmão e óbito.

Alguns exames complementares podem ser úteis no acompanhamento do caso de intoxicação, como hemograma, glicemia e eletrólitos, ureia e creatinina para avaliação da função renal, CPK, CK-MB e DHL para avaliar lesão miocárdica, provas de função hepática, gasometria arterial, radiografia de tórax e eletrocardiograma ou, de preferência, monitorização cardíaca em casos graves.

Conduta

O tratamento é, basicamente, sintomático e de manutenção. A descontaminação gastrointestinal deve ser realizada com lavagem gástrica, que pode ser indicada até 24h após a ingestão devido ao retardo do esvaziamento gástrico pelos efeitos anticolinérgicos. Estimula-se o uso de carvão ativado em dose única, pois doses repetidas não têm eficácia comprovada.

Alterações como agitação, delírio e alucinações, decorrentes do efeito anticolinérgico, não são tratadas com anticolínterápicos como a fisostigmina. Deve-se, também, evitar o uso de neurolépticos, pois há risco de agravar os efeitos anticolinérgicos. O uso de benzodiazepínicos como o diazepam controla bem essas manifestações, assim como as convulsões. A hipertermia responde bem a medidas físicas e, no quadro de coma, devem ser aplicadas as medidas habituais de suporte que foram descritas na intoxicação por barbitúricos.

Em relação às alterações cardiovasculares, é importante fazer um eletrocardiograma no momento da admissão, para eventual comparação posterior. No caso de alterações eletrocardiográficas, a exemplo das taquicardias supraventriculares,

o uso de bicarbonato associado à alcalinização geralmente normaliza o paciente. Às vezes, no entanto, é necessário o uso de betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio.

Nos distúrbios de condução, o bicarbonato ou o marca-passo podem ser úteis. Nos casos de arritmias ventriculares, deve-se usar lidocaína em casos refratários ao bicarbonato. Concomitantemente, em casos de hipotensão, cristalóide e aminas vasoativas podem ser necessários, bem como suporte ventilatório.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

São drogas de última geração, resultantes da pesquisa de fármacos tão eficazes no controle da depressão quanto os ADT, mas com menores repercussões sistêmicas e melhor tolerância. As principais drogas desse grupo são fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, as quais apresentam mecanismo de ação semelhante, entretanto com estruturas moleculares distintas, consequentemente apresentando diferenças marcantes em sua farmacocinética e farmacodinâmica.

Farmacocinética

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são amplamente absorvidos pelo trato gastrointestinal. Sofrem poucos efeitos de primeira passagem hepática, apresentando elevada biodisponibilidade por via oral e alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas. A fluoxetina é o único fármaco que apresenta metabólito ativo, a norfluoxetina, a qual atua na inibição da recaptação de serotonina, bem como na inibição das isoenzimas do CYP, apresentando longa meia-vida de eliminação e, portanto, tendo significado clínico. Deste modo, pela inibição do CYP, fluoxetina e paroxetina não apresentam farmacocinética linear, diferentemente do citalopram e da sertralina, que apresentam suas concentrações plasmáticas proporcionais à dose da droga.

Informações específicas, como biodisponibilidade, tempo de meia-vida e porcentagem de ligação a proteínas plasmáticas, variam de acordo com a droga, sendo expressos na Tabela 13.2.

Tabela 13.2 – Farmacologia dos inibidores da recaptação de serotonina

Fármaco	Biodisponibilidade (%)	Ligação a proteínas plasmáticas (%)	Tempo de meia-vida (h)
Citalopram	51 – 93	70 – 80	23 – 75
Fluoxetina	70	94	24 – 96
Paroxetina	50	95	24

Adaptado de Katzung¹.

Farmacodinâmica

Os inibidores da recaptação de serotonina inibem, de forma seletiva, a recaptação de serotonina no neurônio pré-sináptico, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Há diferenças estruturais entre as principais drogas utilizadas. Deste modo, a potência de inibição da recaptação varia, assim como a seletividade por norepinefrina e dopamina, sendo a sertralina e a paroxetina os inibidores mais potentes.

Clínica da intoxicação

Em consequência à estimulação excessiva dos receptores centrais e periféricos, esses fármacos provocam, como principais sintomas, sinais anticolinérgicos, como sonolência, náuseas, vômitos, taquicardia, hipertensão, tremores, depressão do nível de consciência, convulsões, hipertermia, mucosas secas, retenção urinária e midríase.

A síndrome serotoninérgica pode ser dividida em:

- *Leve*: com manifestações de tremores, confusão mental, incoordenação, movimentos coreicos e midríase.
- *Moderada*: com inquietude, agitação psicomotora, hiper-reflexia, ataxia, rubor e diaforese.
- *Grave*: com delírio, trisma, rigidez muscular, hipertermia, mioclonia e diarreia.

Conduta

A conduta mediante um quadro de intoxicação por inibidores seletivos da recaptação de serotonina é semelhante ao tratamento dos antidepressivos tricíclicos e inclui:

- Aspiração de vias aéreas e oxigenação.
- Lavagem gástrica e uso de carvão ativado na descontaminação gastrointestinal.
- Suporte das funções vitais.
- Controle da hipertermia com medidas físicas.
- Controle de agitação e convulsões com benzodiazepínicos.
- Tratamento da rigidez muscular com benzodiazepínicos.

Antidepressivos atípicos

Grupo de antidepressivos relativamente novos, composto de fármacos de diferentes estruturas, apresentando farmacocinética e farmacodinâmica diferenciada, os quais não se enquadram nos grupos farmacológicos anteriormente mencionados. São eles: mirtazapina, venlafaxina, mianserina, reboxetina, trazodona e fluvoxamina. O principal efeito tóxico causado por eles é a síndrome serotoninérgica, já abordada anteriormente, destacando-se a mirtazapina, por seu efeito sedativo.

Mirtazapina

Potente droga anti-histamínica, com efeito sedativo importante, frequentemente associada a ganho ponderal. É um composto tetracíclico que difere dos demais antidepressivos por apresentar ação em receptores neuronais pré-sinápticos, apresentando eficácia semelhante à dos antidepressivos tricíclicos. É, assim, um dos fármacos de escolha para pacientes incapazes de tolerar os efeitos adversos do tratamento com antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Farmacocinética

É facilmente absorvida pelo trato gastrointestinal e apresenta biodisponibilidade por via oral de 50%, por conta do importante efeito de primeira passagem hepática. Sua taxa de ligação a proteínas plasmáticas é de 85%, atingindo estado de equilíbrio em cinco dias de uso continuado.

A concentração plasmática da mirtazapina é proporcional à dose administrada, apresentando metabólitos de baixa atividade. Sua meia-vida de eliminação é de 20 a 40h; a eliminação dos metabólitos dá-se, principalmente, pela via urinária, sendo os componentes mais complexos conjugados ao ácido glicurônico e eliminados por via biliar.

Farmacodinâmica

A mirtazapina é um antagonista de receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos e de receptores serotoninérgicos (5-HT₂ e 5-HT₃) pós-sinápticos. Deste modo, aumenta a concentração de serotonina e norepinefrina na fenda sináptica pela inibição da modulação inibitória. Apresenta alta afinidade pelos receptores histamínicos H₁, ocasionando importante efeito sedativo, e fraca afinidade por receptores muscarínicos e dopaminérgicos.

Clínica da intoxicação

Os sinais e sintomas presentes em casos de intoxicação por mirtazapina incluem desorientação, tonturas, comprometimento de memória, taquicardia e sedação excessiva.

Conduta

O tratamento inclui medidas de suporte geral e monitorização das funções vitais. Podem-se empregar medidas para reduzir a absorção, como indução de êmese e lavagem gástrica seguida da administração de carvão ativado.

Anfetaminas

As anfetaminas são fármacos simpaticomiméticos sintéticos, amplamente usados no mundo como drogas moduladoras do apetite e, de forma ilícita, como entorpecentes. Essas drogas geram dependência química e sua retirada causa

crises de abstinência, as quais cursam com sintomas que podem variar de astenia a depressão. O fármaco protótipo desse grupo é a anfetamina, sendo as principais drogas disponíveis no Brasil anfepramona, femproporex, mazindol e metilfenidato, este último de uso obrigatório no tratamento de transtornos de déficit de atenção e hiperatividade.

Farmacocinética

As anfetaminas apresentam ampla absorção por via oral. São drogas lipossolúveis, capazes de atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária. São biotransformadas no fígado, apresentando diversos metabólitos ativos, como *p*-hidroxianfetamina, fenilcetona e *o*-hidroxinorefedrina, este último atuando como falso neurotransmissor, prolongando o efeito da droga.

A meia-vida de eliminação varia de acordo com a droga. A eliminação é predominantemente renal, variando de acordo com o pH urinário: quando em urina ácida, a eliminação da droga se faz totalmente por via renal, sem qualquer tipo de metabolização; quando em urina alcalina, a eliminação é feita principalmente pela desaminação do fármaco, sendo a minoria eliminada sem alteração por essa via.

Farmacodinâmica

As anfetaminas atuam revertendo a ação dos transportadores de amina biogênica na membrana celular, sendo captadas para o interior da célula. Interferem então na atividade do transportador de monoamina vesicular, reduzindo a concentração de monoaminas nas vesículas sinápticas e, por conseguinte, elevando-o rapidamente no citoplasma. Assim, a respectiva monoamina é solta na fenda sináptica, predominantemente por liberação não exocitótica. Isso explica o efeito simpaticomimético da droga, já que essas vias são as principais produtoras de monoaminas no SNC.

Cabe ressaltar que as anfetaminas apresentam efeito neurotóxico ainda não esclarecido, o qual é dependente do receptor NMDA, afetando principalmente neurônios dopaminérgicos e serotoninérgicos.

Clínica da intoxicação

A intoxicação por anfetaminas caracteriza-se por hiperatividade desordenada, com estado confusional, angústia e, às vezes, alucinações. Os sintomas orgânicos são inúmeros: hipertensão, taquicardia, taquipneia, hipertermia, diaforese, midríase bilateral, hipertonia generalizada, dores abdominais, náuseas e vômitos, assemelhando-se aos efeitos da cocaína.

As alterações psíquicas mais frequentes são estado delirante agudo, maníaco ou paranoide, com agressividade e, às vezes, suicídio. A morte pode acontecer por arritmia cardíaca, taquicardia ou espasmo coronariano, sendo os acidentes vasculares frequentes nesse tipo de paciente.

Conduta

O tratamento de urgência para esses casos impõe lavagem gástrica ou grande ingestão de carvão ativado, que reduz a absorção e acelera a eliminação do fármaco. Não havendo comprometimento da função renal, é possível acidificar a urina para acelerar a eliminação do tóxico.

Outros tratamentos de rotina incluem uso de tranquilizantes, hidratação, controle da hipertermia, administração de anticonvulsivantes e de hipotensores quando necessário.

Cocaína

Usada indiscriminadamente como entorpecente, a cocaína é uma droga simpaticomimética de ação indireta oriunda da folha da *Erythroxylon coca*, frequentemente consumida na forma do sal cloridato de cocaína. Atua aumentando a liberação de monoaminas na fenda sináptica e levando, tardiamente, a um processo de dependência, diretamente ligado aos altos níveis de dopamina por ela gerados.

Farmacocinética

A cocaína é facilmente absorvida pelas mucosas oral, nasal, gastrointestinal, retal e vaginal, bem como em alvéolos pulmonares. Apresenta pico de concentração plasmática de aproximadamente 60min, com início dos efeitos após esse pico. Sofre metabolização hepática, realizada por hidrólise, tendo como principais metabólitos o éster de metilecgonina e a benzilecgonina.

Tem meia-vida de eliminação de 30min a 1h30min, sendo eliminado por via urinária. Seus metabólitos apresentam meia-vida que varia de 3h30min a 8h, sendo possível sua detecção na urina até 72h após a administração da droga.

Farmacodinâmica

No SNC, a cocaína atua bloqueando a captação de catecolaminas (dopamina, norepinefrina e serotonina), levando, assim como ocorre nas anfetaminas, à exacerbação dos efeitos do sistema nervoso autônomo simpático.

O anseio provocado pela droga parece estar associado ao bloqueio do transportador da dopamina, causando aumento da concentração desse neurotransmissor que, no núcleo *accumbens*, leva ao efeito de recompensa.

Clinica da intoxicação

O quadro clínico se apresenta por inquietação, agitação, ansiedade, fala sob pressão, ideias paranoides, agressividade, aumento do interesse sexual, sensação de aumento da percepção, ideias de grandeza, hiperatividade e outros sintomas maniformes. Os sinais físicos incluem taquicardia, hipertensão, dilatação pupilar, calafrios, anorexia, insônia e movimentos estereotipados. A cocaína também tem sido associada à morte súbita por complicações cardíacas e *delirium*. Os distúrbios delirantes são, tipicamente, paranoides. No *delirium*, pode haver alucinações tácteis ou olfativas, podendo levar a crises epilépticas e óbito.

Conduta

O tratamento da intoxicação por cocaína é, predominantemente, de suporte. Crises convulsivas são tratadas com o uso de benzodiazepínicos por via intravenosa, reduzindo a agitação, a hipertensão arterial e a taquicardia. Caso persista a hipertensão, nitratos e bloqueadores de canais de cálcio devem ser considerados.

Os betabloqueadores, que habitualmente combatem a arritmia cardíaca, devem ser evitados ou utilizados com cuidado na presença de intensa estimulação catecolaminérgica como a provocada pela cocaína, pois podem provocar uma α -vasoconstrição excessiva, com consequente piora da hipertensão arterial. A acidose metabólica é comum nesses casos e deve ser corrigida utilizando-se bicarbonato de sódio. O dantroleno pode ser administrado em usuários com hipertermia que falhem em responder às medidas convencionais de resfriamento.

PSICODISLÉPTICOS

Psicodislépticos são fármacos que alteram qualitativamente a função do SNC. Atuam modificando a percepção do ambiente externo, causando efeitos temporários como delírio, paranoia, alucinação, distorção do tempo e do espaço. São, em sua maioria, derivados naturais, como maconha, cogumelos e plantas alucinógenas, a exemplo da *Atropa belladonna*, planta tóxica rica em alcaloides, destacando-se a atropina. Os psicodislépticos também se apresentam, em menor quantidade, na forma de drogas sintéticas, como LSD-25 e metilenodioximetanfetamina, popularmente conhecida como *ecstasy*, e drogas anticolinérgicas, como dicitolona, biperideno e triexifenidil, este último utilizado como adjuvante no tratamento de diversas formas de parkinsonismos. O grupo farmacológico dos anticolinérgicos é o foco deste tópico.

Anticolinérgicos

Este grupo é composto de drogas capazes de antagonizar a ação da acetilcolina, predominante no sistema nervoso autônomo parassimpático. São drogas alcaloides que podem ser de origem natural, de plantas como *Atropa belladonna* e *Datura arborea*, ou sintéticos, a exemplo de dicitolona, biperideno e triexifenidil. Têm como protótipo farmacológico a atropina, sendo seus efeitos, tanto centrais quanto periféricos, similares em todas as drogas desse grupo. Estas, por sua vez, diferenciam-se principalmente pela sua farmacocinética, sendo usadas desde a década de 1970 como antiespasmódicos e no tratamento adjuvante de parkinsonismos em geral.

Farmacocinética

Os anticolinérgicos em geral são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e pelas membranas conjuntivas. São amplamente distribuídos no corpo e têm baixa lipossolubilidade. A atropina, modelo farmacológico desse grupo, apresenta metabolismo hepático, por hidrólise e conjugação. Esse metabolismo é responsável pela eliminação de cerca de metade da dose, na forma conjugada e hidrolisada. O restante é excretado inalterado na urina. A atropina alcança concentrações significativas no SNC entre 30min e 1h, o que limita a dose tolerada do fármaco. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2h.

Farmacodinâmica

Os anticolinérgicos atuam impedindo a ligação do neurotransmissor acetilcolina aos receptores colinérgicos muscarínicos de músculos lisos, estriados cardíacos, células glandulares, gânglios periféricos e no SNC, evitando assim os efeitos sistêmicos desse neurotransmissor.

Clinica da intoxicação

Em doses tóxicas, essas drogas geram o aparecimento da chamada síndrome anticolinérgica, a qual apresenta repercussões centrais e periféricas importantes, descritas a seguir. Apresentam como principais efeitos centrais discurso incoerente, desorientação, alucinações, delírio, agitação, sonolência, coma, depressão respiratória central e, com menos frequência, crises convulsivas.

Como efeitos periféricos, citam-se rubor cutâneo predominante na face, consequente de vasodilatação periférica, hipertermia, ressecamento de mucosas, taquicardia importante, retenção urinária e redução da motilidade intestinal, podendo ocasionar íleo paralítico.

Conduta

Na vigência de síndrome anticolinérgica, caso o paciente se encontre agitado, faz-se necessária a restrição física de seus movimentos ou mesmo sua sedação, bem como tratamento de suporte, com avaliação clínica continuada. Em caso de pacientes sedados ou que apresentam depressão respiratória, é necessária a intubação orotraqueal, com subsequente suporte ventilatório. Caso o fármaco tenha sido administrado por via oral, é imprescindível a tomada de medidas imediatas, como a lavagem gástrica, com intubação orotraqueal prévia, bem como a utilização de carvão ativado e de catárticos osmóticos, a fim de acelerar a metabolização e consequente eliminação da droga.

Após confirmação diagnóstica da síndrome anticolinérgica, indica-se o uso da fisostigmina. Ela atua como antídoto contra os anticolinérgicos por seu efeito parasimpaticomimético indireto, pela inibição da acetilcolinesterase. É administrada por via intravenosa em uma dose de 1 a 2mg em adultos e 0,5mg em crianças.

OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Muitas outras substâncias podem causar intoxicação do SNC, modificando a sua função, alterando com isso o nível de consciência. Dentre elas, destacam-se metais pesados, como o chumbo; corantes, como a anilina; e hidrocarbonetos, a exemplo do estireno, diclorometano, tolueno e fenol. Essas substâncias são associadas a intoxicações de origem ocupacional, a serem abordadas em outro capítulo deste livro.

Dentre os principais grupos farmacológicos utilizados em unidades de terapia intensiva que podem ser inseridos nas intoxicações de origem medicamentosa encontram-se os anticonvulsivantes. São drogas de efeito central usadas no controle de crises convulsivas, enquadrando-se nesse grupo fármacos sedativo-hipnóticos, como benzodiazepínicos e barbitúricos, abordados anteriormente, e outras drogas de uso exclusivo nas crises convulsivas, sobretudo de origem epilética, como é o caso da fenitoína, do ácido valproico e da carbamazepina, a serem abordados neste tópico.

Anticonvulsivantes

Carbamazepina

Farmacocinética

A carbamazepina é absorvida lentamente após administração oral, sendo sua concentração plasmática máxima observada em 4 a 8h. Aproximadamente 75% se ligam a proteínas plasmáticas, distribuindo-se amplamente pelos

tecidos do corpo. Seu metabolismo envolve a conversão em 10,11-epóxido, metabólito ativo tão eficaz quanto o composto original que, posteriormente, é metabolizado em compostos inativos, os quais são excretados na urina na forma de conjugados glicuronídeos. O fármaco também sofre inativação por hidroxilação, sendo o CYP3A4 hepático o principal responsável por sua biotransformação.

Farmacodinâmica

A carbamazepina atua bloqueando canais de influxo de sódio, o que limita a frequência de disparos de potenciais de ação provocados por despolarização persistente de neurônios da medula e do córtex do SNC. Atua também pré-sinápticamente, diminuindo a transmissão do impulso nervoso. Evidências recentes sugerem que a transmissão do impulso nervoso pode potencializar os efeitos pós-sinápticos do neurotransmissor GABA.

Clínica da intoxicação

O quadro clínico se dá por distúrbios neurológicos, com consequente depressão do SNC, gerando um quadro composto de ataxia, nistagmo, oftalmoplegia, midríase, disartria e taquicardia sinusal. Casos graves podem evoluir com mioclônias, convulsões, coma, hipotensão e parada respiratória.

Conduta

Nos casos de intoxicação decorrente da ingestão do fármaco, a conduta inicia-se pela lavagem gástrica, precedida de intubação orotraqueal, a qual deve ser realizada o mais breve possível, podendo, contudo, ser realizada horas após a intoxicação firmada. O uso de carvão ativado também é indicado, podendo sua administração seriada ser feita a cada 4h. Em casos de crises convulsivas, estas deverão ser revertidas com benzodiazepínicos, preferencialmente diazepam. Do mesmo modo, deve-se manter a permeabilidade das vias aéreas, podendo o paciente ser acoplado a um sistema de suporte ventilatório, se necessário. O tratamento da hipotensão arterial deve ser realizado por meio de reposição volumétrica e drogas vasopressoras, como dopamina e norepinefrina.

Cabe ressaltar que não há antídoto específico para a droga, sendo técnicas como diurese forçada, diálise peritoneal e hemodiálise ineficazes nesses pacientes. Indivíduos assintomáticos devem ser observados por, no mínimo, 6h após o início do quadro clínico, sendo os mais graves acompanhados em uma unidade de terapia intensiva por até 24h após estabilização dos sintomas.

Fenitoína

Farmacocinética

A fenitoína está disponível em duas formas farmacêuticas de administração oral, as quais diferem quanto à farma-

cocinética: de liberação rápida ou prolongada. Destas, somente a de liberação prolongada permite a administração de dose única diária, mas sua baixa hidrossolubilidade prejudica seu uso por via intravenosa. Cerca de 90% do fármaco administrado liga-se a proteínas séricas, em particular à albumina. Com isso, a maior parte do fármaco é metabolizada no retículo endoplasmático hepático, pelo CYP2C9/10, sendo o principal metabólito um derivado paraidroxifenil, o qual é inativo. Sua taxa de eliminação varia em função de sua concentração. Sua meia-vida de eliminação varia entre 6 e 24h em concentrações inferiores a 10µg/mL, aumentando com concentrações mais elevadas.

Farmacodinâmica

A fenitoína altera a condutância iônica, bloqueando canais de sódio e, conseqüentemente, inibindo a geração de potenciais de ação repetitivos. Considera-se que ela atue principalmente no córtex motor, estimulando a saída de sódio dos neurônios, estabilizando o limiar contra a hiperexcitabilidade oriunda de estímulos excessivos ou de alterações ambientais capazes de provocar redução do gradiente da membrana sódica.

Clínica da intoxicação

O quadro clínico é composto de nistagmo, que é inicialmente horizontal e evolui para vertical, além de sonolência de intensidade progressiva, ataxia, diplopia, disartria, tremores, distúrbios de comportamento, confusão mental, náuseas, vômitos e hirsutismo.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, febre, doença do soro, discrasias sanguíneas e insuficiência renal. Descrevem-se também reações paradoxais, com aumento das convulsões, sem outros sinais de intoxicação aguda, de ocorrência rara.

Toxicidade cardíaca é frequente após infusão intravenosa rápida, superior a 50mg/min, ou ingestão de doses muito grandes, ocasionando hipotensão arterial e arritmias, como bradicardia sinusal, fibrilação atrial e bloqueio incompleto de ramo direito. Podendo evoluir para fibrilação ventricular e assistolias, culminando com óbito.

Conduta

A conduta se assemelha à da intoxicação pela carbamazepina, indicando-se lavagem gástrica, bem como uso de adsorventes no caso de intoxicação por via oral. Do mesmo modo, não se justificam medidas dialíticas, dada a sua ineficácia nesses pacientes.

O tratamento é, essencialmente, sintomático e de suporte, incluindo correção dos distúrbios hidroeletrólíticos, assistência respiratória e cardiocirculatória, com acompa-

nhamento eletrocardiográfico do paciente, em vista da necessidade de correção de arritmias potencialmente fatais nesses indivíduos.

Ácido valproico

Farmacocinética

O ácido valproico apresenta absorção rápida e completa após administração oral, atingindo pico de concentração plasmática 1 a 4h após sua administração. Sua meia-vida é de cerca de 15h, sendo reduzida em pacientes que fazem uso de outros antiepilépticos. Seu grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 90%. Cerca de 95% do valproato sofre metabolismo hepático, por conjugação e β -oxidação; os demais 5% são excretados inalterados na urina. O valproato apresenta como principais metabólitos ativos os ácidos 2-propil-2-pentenoico e 2-propil-4-pentenoico, os quais são agentes anticonvulsivantes cuja potência quase se equivale ao composto original.

Farmacodinâmica

O ácido valproico possui ação semelhante à da fenitoína e carbamazepina, a qual parece ser mediada por recuperação prolongada da inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes. Também produz pequenas reduções da corrente de cálcio T de limiar baixo em neurônios do gânglio nodoso, bem como aumento da quantidade de GABA e inibição das enzimas degradadoras deste (GABA-transaminase e a succínico-seminaldeído-desidrogenase). Tais ações combinadas contribuem para a eficácia do ácido valproico contra crises parciais, tônico-clônicas e de ausência.

Clínica da intoxicação

O quadro clínico se apresenta por distúrbios neurológicos que compreendem confusão mental, sonolência, torpor, bloqueio cardíaco, hipotonia muscular, diminuição de reflexos, miose, diminuição da função respiratória e coma profundo.

Cabe ressaltar que o uso crônico da droga está frequentemente associado à hepatotoxicidade, variando de simples alterações de aminotransferases hepáticas até um quadro clássico de síndrome de Reye, apresentando-se por necrose hepática centrolobular, hiperamoniemia e encefalopatia hepática.

Conduta

Assim como nos demais anticonvulsivantes, a conduta inicial da intoxicação oriunda de ingestão do fármaco compreende lavagem gástrica com intubação orotraqueal prévia, utilização de carvão ativado de forma seriada, bem

como adoção de medidas de suporte geral, com manutenção do equilíbrio hemodinâmico e urinário do paciente.

Em intoxicações por doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligado a proteínas plasmáticas é grande. Portanto, técnicas como hemodiálise associada à hemoperfusão podem resultar em significativo benefício para o paciente, com eliminação de grande parte do medicamento.

REFERÊNCIA

1. KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

LEITURA COMPLEMENTAR

- AARON, C. Cyclic antidepressant poisoning. In: IRWIN, R. S.; RIPPE, J. M. *Irwin e Rippe – intensive care medicine*. 4. ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- BALTIERI, D. A. et al.. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 26, n. 4, 2004.
- BISSEL, W.; BLANK, R. Tricyclic overdose. *JAMA*, v. 245, p. 1731-1732, 1981.
- BOCHNER, R. Uma breve análise. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/analise_2008.pdf> Acesso em: 14 mar. 2011.
- BORTOLETTO, M. E.; BOCHNER, R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v. 15, n. 4, p. 859-869, 1999.
- BRASILE, H. H.; BELSÁRIO, J. F. Psicofarmacoterapia. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 22, supl. 2, 2000.
- BUCKLEY, N. A. et al.. Interrater agreement in the measurement of QRS interval in tricyclic antidepressant overdose: implications for monitoring and research. *Ann. Emerg. Med.*, v. 26, p. 515-519, 1996.
- CAVALLAZZI, L. O.; GREZESIUK, A. K. Síndrome serotoninérgica associada ao uso de paroxetina. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v57n3B/1206.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2011.
- CHYKA, P. A.; SEGER, D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poison Centers and Clinical Toxicology. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, v. 35, p. 721-723, 1997.
- FISHBAIN, D. A.; ROSOMPFF, H. L.; CUTLER, R. Opiate detoxification protocols. A clinical manual. *Ann. Clin. Psychiatry*, v. 5, n. 1, p. 53-65, 1993.
- FLESCH, F.; TOURNOUD, C.; JAEGER, A. Intoxication saiguës par barbituriques, tranquillisants, tricycliques, paracétamol, salicylés. *Rev. Prat.*, v. 48, p. 1257-1261, 1998.
- GAVIRIA, C. Barbitúricos en cuidado intensivo. *Acta Méd. Colomb.*, v. 11, n. 1, p. 28-31, 1986.
- GOZZANI, J. L. Opióides e antagonistas. *Rev. Bras. Anestesiol.*, v. 44, n. 1, p. 65-73, 1994.
- GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Analgésicos opióides. In: *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- LÜSCHER, C. Fármacos de uso abusivo. In: *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- McNAMARA, J. O. Farmacoterapia das epilepsias. In: *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev. Bras. Psiquiatr. – Depressão*, v. 21, sup. 1, p. 25-40, 1999.
- SEITZ, D. P. Diagnostic uncertainty in a case of neuroleptic malignant syndrome. *CJEM*, v. 7, n. 4, p. 266-272, 2005.
- SINITOX. *Estatística Anual de casos de intoxicação e envenenamento – Brasil, 1996*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/CICT, 1998.
- VALE, J. A. Position statement: gastric lavage – American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poison Centers and Clinical Toxicology. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, v. 35, p. 711, 1997.
- WEAVER, D. F.; CAMFIELD, P.; FRASER, A. Massive carbamazepine overdose: clinical and pharmacological observations in five episodes. *Neurology*, v. 38, p. 755-759, 1988.
- WIKINSKI, J. A. Farmacocinetica y acción farmacológica de los barbitúricos de acción rápida. *Rev. Argent. Anestesiol.*, v. 49, n. 1, p. 32-53, 1991.

SEÇÃO

6

Farmacologia do Sistema Respiratório

Farmacologia dos Agentes Broncodilatadores no Paciente Crítico

Rosane S. Goldwasser ♦ Andrea G. David ♦ Cid Marcos David

INTRODUÇÃO

Agentes broncodilatadores são utilizados frequentemente nos pacientes das unidades de terapia intensiva. São várias as condições clínicas que requerem desobstrução do fluxo aéreo, principalmente na população adulta, e terão indicação de fármacos broncodilatadores (Tabela 14.1).

A avaliação da gravidade dos pacientes em ventilação mecânica que apresentam broncoespasmo e necessitam de fármacos broncodilatadores é fundamental, uma vez que o manuseio rápido e eficiente pode alterar o desfecho de algumas doenças. Destas, destacam-se a asma grave, a apresentação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a bronquiolite, as quais cursam com broncoconstrição em sua fisiopatologia. No entanto, outras doenças agudas podem liberar mediadores inflamatórios que irão agir na musculatura lisa brônquica e também provocar broncoespasmo. Os objetivos do tratamento são

evitar a morte, tratar a obstrução ao fluxo aéreo, melhorar a função pulmonar e prevenir a recidiva do agravo.

Não é objeto deste capítulo a discussão da abordagem terapêutica das doenças que cursam com broncoespasmo e que podem levar à insuficiência respiratória aguda, mas vale comentar que os agentes broncodilatadores são parte importante, mas não isolada, de uma constelação de outras medidas (farmacológicas ou não) que deverão ser acionadas para o manuseio correto dos pacientes e seu desfecho clínico.

AGENTES BRONCODILATADORES

Algumas categorias de fármacos broncodilatadores são utilizadas no paciente crítico. São elas: os broncodilatadores β -adrenérgicos, as xantinas e os anticolinérgicos. No Quadro 14.1, são apresentados os broncodilatadores mais usados.

Tabela 14.1 – Diagnóstico diferencial de doenças que cursam com obstrução ao fluxo aéreo

Localização	Doenças
Vias aéreas superiores	Corpo estranho, neoplasia, estenose de traqueia, paralisia das cordas vocais, obstrução do tubo traqueal, edema de laringe
Vias aéreas inferiores	Neoplasia, exacerbação da DPOC, estenose brônquica, asma e bronquiolite
Diversas	Pneumonia, neoplasia, refluxo gastroesofágico, edema pulmonar cardiogênico, embolia pulmonar, reações alérgicas e outras

Quadro 14.1 – Broncodilatadores mais utilizados

- Adrenalina
- Isoproterenol
- Isoetarina
- Efedrina
- Salbutamol
- Salmeterol
- Fenoterol
- Formoterol
- Albuterol
- Terbutalina

Broncodilatadores β_2 -adrenérgicos (ou β_2 -agonistas)

Os broncodilatadores β -adrenérgicos são classificados em β_1 , β_2 e β_3 . Os β_1 estão no miocárdio e em células justaglomerulares; os β_2 , nos músculos brônquicos e vascular e nos aparelhos gastrointestinal e geniturinário; e os β_3 , no tecido adiposo. O salbutamol, por sua seletividade β_2 -adrenérgica, é a droga mais utilizada nessas situações. Trata-se da primeira linha de tratamento da asma aguda e outras situações de broncoespasmo não mecânico.

Promovem ativação de receptores β_2 -adrenérgicos, expressos nas vias aéreas proximais e distais, cuja transmissão do sinal para o interior da célula ocorre pelas proteínas G e produzem aumento do monofosfato de adenosina (AMP) cíclico, que induz o relaxamento da musculatura lisa, via proteína cinase A (PKA). As ações dos broncodilatadores β -adrenérgicos incluem, além da broncodilatação, diminuição da permeabilidade capilar e aumento da função mucociliar e da secreção das substâncias surfactantes pelas células alveolares tipo II. Além de estimular as substâncias surfactantes que têm efeitos antimicrobianos, estimula também a produção de lactoferrina, que é uma proteína com propriedades antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e imunomodulatória. Os broncodilatadores atuam nos pneumócitos, nas células epiteliais e musculares lisas, nas glândulas mucosas e nas células alveolares. Esses fármacos atuam também nas células inflamatórias como monócitos e macrófagos, mastócitos e eosinófilos, linfócitos e neutrófilos.

Essa ação primária broncodilatadora reverte e previne a contração da musculatura lisa e é responsável pela eficácia do tratamento. Outros efeitos adicionais dos β_2 -agonistas incluem a inibição de liberação de mediadores pelos mastócitos e a redução de exsudação plasmática com diminuição do edema, mas sem efeito no processo inflamatório crônico (Quadro 14.2).

Quadro 14.2 – Efeitos dos agonistas adrenérgicos nas vias aéreas

- Relaxamento da musculatura lisa dos brônquios (proximais e distais)
- Inibição da liberação de mediadores pelos mastócitos
- Inibição de exsudação plasmática e formação de edema
- Aumento do *clearance* mucociliar
- Diminuição da tosse
- Não age no processo inflamatório crônico

Há os agonistas de curta duração (salbutamol ou albuterol e terbutalina), cujo início de ação é rápido e duração de 3 a 6h; e os de longa duração (formoterol, fenoterol e salmeterol), ambos com inícios de ação rápidos e duração de 12h. Esses agentes, em associação com corticosteroides inalatórios, têm mostrado eficiência no controle da asma. Os agentes β_2 -agonistas são geralmente administrados via inalatória e, nessa forma, apresentam menos efeitos colaterais que na parenteral. Os efeitos mais comumente observados são tremores e palpitações, mais frequentes nos pacientes idosos. O principal problema é a tolerância, quando utilizados cronicamente. Mesmo com essa *down regulation* dos receptores adrenérgicos, a resposta ao uso não parece diminuir, uma vez que existe larga reserva de receptores na musculatura lisa.

Nos pacientes com DPOC, os β_2 -adrenérgicos provocam melhora dos sintomas agudos. Sua associação aos agentes anticolinérgicos inalatórios é prática comum, com demonstração de benefícios quanto à função pulmonar.

A via inalatória é a de eleição, ficando a parenteral somente para situações de exceção. Nos pacientes em ventilação mecânica, o fármaco é administrado por meio de aerossol dosimetrado (*spray*), acoplado a um espaçador colocado no ramo inspiratório do aparelho, ou por meio de nebulizadores acoplados a fluxos contínuos de oxigênio ou ar comprimido (Figs. 14.1 e 14.2). Estudos mostram que ambas as formas de administração são eficientes em relação ao efeito broncodilatador. Os maiores trabalhos referem-se aos pacientes com asma aguda, aos que não são ventilados mecanicamente e, principalmente, à população pediátrica. Nesse caso, o tratamento feito com *spray* e espaçador leva maior vantagem, tornando-se a forma-padrão de administração de broncodilatadores β -adrenérgicos.

Estudos que compararam a segurança dos dois métodos de administração mostram que pacientes submetidos à nebulização sentem muito mais tremor (54,5%) do que aqueles que utilizaram o *spray* do broncodilatador (apenas 9%). Outro sintoma bastante comum nesses casos é a taquicardia, que atinge 17,6% dos usuários de inalação,



Figura 14.1 – Paciente em ventilação mecânica usando nebulizador (seta) para a administração de medicamentos.

contra 10% dos pacientes que usam a “bombinha”. Para cada 1mg de *salbutamol* via *spray*, são necessários 2,5mg de *salbutamol* via nebulização para seguir o mesmo efeito terapêutico.

Em relação aos custos, um estudo realizado em Nova York mostra que hospitais e clínicas teriam uma economia de até 80% se estimulassem o uso do *spray* broncodilatador. Isso significa US\$18,26 gastos com a inalação contra US\$10,11 com o *spray*, por paciente. No Brasil, estudo similar realizado pelo Hospital da Criança calcula em R\$3,01 o custo da nebulização (custo da medicação mais o agregado) *versus* o custo de R\$0,29 por três jatos de *spray* broncodilatador. A mesma análise compara o tempo gasto para a realização dos dois procedimentos,

utilizando a referência de cinco pacientes em atendimento em cada um dos grupos. Nesse caso, o cálculo para o *spray* também apresenta vantagem, com apenas 2min. Já para o processo da nebulização, são necessários 11,45min.

Os efeitos colaterais dos broncodilatadores β -adrenérgicos incluem cefaleia, câimbras, tremor, taquicardia, arritmias e palpitações e hipocalcemia. Excepcionalmente, pode haver manifestação de hipersensibilidade e broncoespasmo.

As evidências para o uso intravenoso desses agentes ou da epinefrina, na asma grave, são poucas e controversas. Em algumas situações, em pacientes jovens e na população pediátrica, nos quais o tratamento inalatório não se mostrou eficaz, pode-se tentar essa via. As doses mais utilizadas são apresentadas na Tabela 14.2.



Figura 14.2 – Paciente usando espaçador para uso de broncodilatadores durante a ventilação mecânica. Abre-se o espaçador (seta) e aplicam-se os jatos (*puffs*) necessários antes da próxima inspiração. Esse processo evita manipulação e proporciona menor contaminação do sistema.

Tabela 14.2 – Apresentação e características dos β_2 -adrenérgicos

Apresentação	Via	Dose	Diluição e observações
Salbutamol – solução para nebulização	Inalatória	2,5 a 5mg a cada nebulização	Solução fisiológica
Salbutamol <i>spray</i>	Inalatória	100 μ g/jato	Com espaçador
Fenoterol gotas	Inalatória	2,5 a 5mg a cada nebulização	Solução fisiológica
Fenoterol <i>spray</i>	Inalatória	100 ou 200 μ g/jato	Com espaçador
Terbutalina – solução para nebulização	Inalatória	2,5 a 5mg a cada nebulização	Solução fisiológica
Salbutamol injetável	Intravenosa	0,5mg/mL. Fazer 200 μ g em 10min seguidos de 3 – 12 μ g/min	Pouca evidência

Agentes anticolinérgicos

Os antagonistas dos receptores muscarínicos, como o brometo de ipratrópio, agem prevenindo a broncoconstrição induzida pelo componente colinérgico. São menos efetivos que os agonistas adrenérgicos isoladamente. Não constituem primeira linha no tratamento agudo do broncoespasmo e devem ser administrados em conjunto com os broncodilatadores β_2 -adrenérgicos. Atualmente, preconiza-se sua administração já na primeira hora de tratamento da asma aguda e nos pacientes com DPOC.

O pico de ação broncodilatadora ocorre 1 a 3h após sua administração.

Há poucos efeitos colaterais e pouca ou nenhuma absorção sistêmica, sendo a boca seca o efeito mais frequente. Em pacientes idosos, deve-se atentar para a possibilidade de retenção urinária e glaucoma.

O fármaco mais utilizado é o brometo de ipratrópio, com duas apresentações: solução inalatória (0,25mg/mL) ou *spray* (0,02mg/jato). Pode-se utilizar em soluções mistas com os β_2 -adrenérgicos, na dose de 0,5mg em cada dose, podendo-se repetir a cada 2 a 4h ou 4 a 8 jatos nesse mesmo intervalo.

Xantinas

São pouco utilizadas no tratamento agudo do broncoespasmo, principalmente no paciente em terapia intensiva. O efeito broncodilatador ocorre por inibição da fosfodiesterase na musculatura lisa do brônquio, que provoca aumento do AMP cíclico.

No entanto, as doses requeridas para a broncodilatação causam muitos efeitos colaterais (náuseas, vômitos e cefaleia). Evidências recentes apontam um mecanismo de ação anti-inflamatório da teofilina em baixas doses. A utilização em baixas doses, em conjunto com corticosteroide inalatório, pode ter efeito somatório na asma. A aminofilina intravenosa vem sendo substituída pelos agentes broncodilatadores β_2 -adrenérgicos inalatórios, que são

mais efetivos e apresentam menos efeitos colaterais. Outros efeitos colaterais mais graves, como arritmia cardíaca, convulsões e morte, já foram relatados. Podem acontecer algumas interações medicamentosas, provocando aumento na concentração plasmática (eritromicina e alopurinol).

Pacientes cuja condição respiratória continua a se deteriorar mesmo após o tratamento pleno com β_2 -adrenérgicos e com corticosteroides podem ter indicação restrita da aminofilina. A dose preconizada é de 5 a 6mg/kg, administrada em *bolus* intravenoso por 20min, seguida de infusão venosa contínua de 0,6 a 0,9mg/kg/h. O nível sérico deve ser monitorizado em 12h para manter o nível terapêutico em 8 a 15 μ g/mL. A dose de manutenção deve ser reduzida sempre que surgirem efeitos colaterais nos pacientes idosos e nos hepatopatas.

CORTICOSTEROIDES

São indicados precocemente no tratamento da asma aguda, estando seu uso precoce relacionado à redução da mortalidade e de novas readmissões hospitalares. O início de ação se dá de 4 a 8h após sua administração intravenosa. Pode ser administrado via venosa ou oral. Nos pacientes em ventilação mecânica, a via intravenosa deve ser a preferida.

As recomendações atuais preconizam doses equivalentes a 60 a 125mg de metilprednisolona, a cada 6h de intervalo, ou hidrocortisona parenteral (400mg/dia, administrados 100mg de 6/6h) ou prednisona oral 60mg, de 6/6h. A redução da dose deve ser gradual, em dias. As doses de equivalência dos diferentes corticosteroides são apresentadas na Tabela 14.3.

Corticosteroides inalatórios

São denominados agentes controladores da asma, e seu uso revolucionou a evolução da doença em qualquer idade. Tem efeito anti-inflamatório e reduz o número e a ação

Tabela 14.3 – Equivalência de doses de corticosteroides

Corticoide	Equivalência de dose
Hidrocortisona	20
Cortisona	25
Prednisona	5
Prednisolona	5
Metilprednisolona	4
Dexametasona	0,75
Betametasona	0,6
Deflazacorte	7,5
Triancinolona	4

das células inflamatórias nas vias aéreas. Esse efeito inclui vários mecanismos moleculares e genéticos. Devem ser iniciados assim que os pacientes saírem da fase aguda e houver planejamento para o tratamento crônico.

OUTROS TRATAMENTOS

- *Sulfato de magnésio*: a maioria dos pacientes responde satisfatoriamente ao tratamento proposto. Em pacientes não respondedores e cuja exacerbação pode ocasionar risco à vida e naqueles cuja exacerbação do broncoespasmo permanece muito grave após 1h de tratamento convencional intensivo, a utilização de sulfato de magnésio intravenoso pode ser considerada.

A dose preconizada é de 2g, administrada em 20min para adultos e 25 a 75mg/kg, até a dose máxima de 2g em crianças.

- *Heliox*: mistura de gás hélio com oxigênio, pode ser utilizado por meio de máscara ou, nos pacientes em ventilação mecânica, acoplado no ramo inspiratório do circuito do ventilador. É indicado nas situações de asma refratária ao tratamento convencional, mas necessita de mais estudos referentes a sua aplicabilidade.

LEITURA COMPLEMENTAR

BRITISH GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF ASTHMA. *Thorax*, v. 58, suppl. 1, p. i1-i94, 2003.

DAVID, C. M. *Ventilação Mecânica, da Fisiologia à Prática Clínica*. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.

DONOHUE, J. F.; OHAR, J. A. Inflammation and treatment in asthma and COPD. Pulmonary and critical care update. 2003: http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol16/lessons19_20/lesson19/print.php. Acesso em: 1º de junho de 2011.

FAUCIAS; BRAUNWALD E.; KASPER, D. L. et al. *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. 17. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2009.

MENNA BARRETO, S. S.; VIEIRA, S. R.; PINHEIRO, C. et al. *Rotinas em Terapia Intensiva*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

PAUWELS, R. A.; BUIST, A. S.; CALVERLEY, P. M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 163, p. 1256-1276, 2001.

ROSENTHAL, R. R.; BUSSE, W. W; KEMP, J. P. et al. Effect of long-term salmeterol therapy compared with as-needed albuterol use on airway hiperresponsiveness. *Chest*, v. 116, p. 595, 1999.

Agentes Anti-inflamatórios no Sistema Respiratório

Jorge Luis dos Santos Valiatti • Mariana Farina Valiatti

INTRODUÇÃO

O grupo dos medicamentos anti-inflamatórios envolve uma gama numerosa de fármacos, normalmente divididos em dois grandes grupos: anti-inflamatórios não hormonais ou não esteroidais (AINE) e hormonais (corticosteroides).

Os agentes AINE estão, seguramente, entre o grupo de medicamentos mais prescritos no mundo todo (estima-se que em escala progressiva), visto o aumento da incidência das doenças degenerativas e afecções reumáticas, frequentemente dolorosas.

Na medicina intensiva, são geralmente utilizados isolados ou associados a opioides para controle da dor que normalmente acompanha os processos inflamatórios inespecíficos. Embora de utilidade indiscutível, são drogas associadas a efeitos colaterais importantes, incluindo ações sobre os sistemas gastrointestinal, nervoso central e renal ou efeitos alérgicos. Esses efeitos indesejáveis revestem-se ainda de maior importância em pacientes críticos, frequentemente acometidos com disfunções orgânicas. Os efeitos colaterais relacionados ao sistema respiratório são raros e serão tratados separadamente neste capítulo.

Em virtude da marcante e generalizada ação anti-inflamatória, os corticosteroides são as drogas de escolha no tratamento da várias afecções respiratórias, incluindo a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); no controle das manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico e das vasculites; nas doenças do interstício pulmonar; na pneumocistose grave e no choque séptico.

Em outras afecções, seu uso ainda é questionável, como na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

ASMA

É uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas, manifestando-se por obstrução ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, com episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã, ao acordar.

O uso de corticosteroides na asma está amplamente documentado na prática clínica como medida rotineira no controle da doença, reduzindo, inclusive, o risco de crise fatal. As principais ações incluem a modulação de citocinas e de produtos de quimiotaxia, inibições na síntese de eicosanoides e do acúmulo de basófilos e eosinófilos no tecido pulmonar e diminuição da permeabilidade capilar.

Geralmente administrados na forma inalatória, na dose entre 200 e 250µg, a cada 12h, conforme o produto e a gravidade.

Na crise aguda, a utilização de hidrocortisona 200mg, via intravenosa (IV), ou metilprednisolona 40 a 80mg, IV, ou prednisona 30 a 60mg, via oral (VO), é eficaz. Cumpre salientar que o uso oral e IV apresentam efeitos equivalentes. Doses subsequentes de hidrocortisona (3mg/kg de peso, de 4/4h) podem ser necessárias até o controle da crise.

Os pacientes com alta da unidade de terapia intensiva (UTI) que tiverem usado corticosteroides devem ser dis-

pensados com prescrição de corticosteroide oral por 5 a 10 dias (adultos, na dose de 40mg/dia, e crianças, 1mg/kg/dia, máximo de 40mg/dia).

DPOC

É uma doença caracterizada por desenvolvimento progressivo de limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo aéreo está associada à inalação de gases e partículas nocivas. Os corticoides sistêmicos são recomendados nas exacerbações da DPOC e os inalados, na doença estável. Hidrocortisona – 3 a 5mg/kg/dose, a cada 6h; ou metilprednisolona – 0,5 a 1mg/kg/dose, a cada 6/8h, por 72h são as drogas recomendadas.

SDRA

O racional para o uso de drogas anti-inflamatórias na SDRA está alicerçado em diversas observações laboratoriais, dentre as quais:

- A persistência do processo inflamatório com fibrose pulmonar está frequentemente associada a prognóstico reservado¹.
- Pacientes que evoluem desfavoravelmente apresentam grande quantidade de neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias no fluido do lavado broncoalveolar quando comparados com aqueles com boa evolução².
- Baixos índices de citocinas anti-inflamatórias (interleucinas 1 e 10), medidas no fluido alveolar, estão associados a pior evolução³.

Dentre esses agentes propostos para a redução do processo inflamatório, destacam-se os corticosteroides, a prostaglandina (PG)-E1 e os inibidores do metabolismo do ácido araquidônico.

Corticosteroides

Empiricamente, os corticosteroides foram amplamente utilizados até o início dos anos 1980 na SDRA, mais especificamente na fase aguda. A partir dessa data, houve decréscimo na sua utilização em virtude da falta de benefícios e do aumento dos efeitos colaterais demonstrado pelos estudos clínicos. O foco atual das investigações inclui a utilização desse fármaco na fase fibroproliferativa da síndrome.

Steinberg *et al.*², em 1994, avaliaram a metilprednisolona em estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado em 180 pacientes com SDRA persistente,

caracterizada por insuficiência respiratória após 7 a 21 dias do início dos sintomas. Não houve diferença de mortalidade aos 60 dias (27% *versus* 28%) e 180 dias (31,5% *versus* 31,9%) no grupo metilprednisolona quando comparado ao placebo. Na análise de subgrupos, os pacientes que receberam o fármaco do 7º ao 13º dia apresentaram tendência na redução da mortalidade aos 60 dias (27% *versus* 36%) e aos 180 dias (27% *versus* 39%). Por outro lado, a utilização de metilprednisolona após o 14º dia de evolução esteve associada a maior mortalidade, aos 60 dias (35% *versus* 8%) e aos 180 dias (44% *versus* 12%). Nesse estudo, a utilização de metilprednisolona esteve associada ao aumento nos dias livres de ventilação mecânica, nos níveis de oxigenação, na complacência estática do sistema respiratório e na pressão arterial. No grupo-tratamento, houve aumento na incidência de fraqueza neuromuscular.

Meduri *et al.*⁴ avaliaram a utilização de metilprednisolona na fase inicial da SDRA (< 72h). Em estudo duplo-cego, os pacientes eram randomizados na relação 2:1 para receber (n = 63) ou não corticosteroides (n = 28). Pacientes que falharam em cada um dos braços do estudo eram convertidos na estratégia sequencial (*crossover*). A dose de 1mg/kg/dia de metilprednisolona foi utilizada por 28 dias. O uso de corticosteroides reduziu o tempo de ventilação mecânica, estadia e mortalidade na UTI (21% *versus* 44%). Embora seja um resultado expressivo, existe a necessidade de certa cautela, visto ser estudo realizado com poucos pacientes.

Diversos artigos de revisão e metanálises revelaram resultados conflitantes nos benefícios ou não dessa estratégia farmacológica, visto que a maioria das conclusões é derivada da análise de subgrupos⁵⁻⁷.

Apesar do exposto, ainda não existem respostas conclusivas a respeito dos reais benefícios da sua utilização. Quando iniciar, como manter e por quanto tempo ainda são questões não resolvidas.

PG-E1

É um potente mediador anti-inflamatório endógeno e vasodilatador, que, em doses apropriadas, suprime diversas funções dos neutrófilos, como a produção de radicais livres, fagocitose e quimiotaxia. Por outro lado, são observados efeitos adversos graves, incluindo hipotensão severa, febre, diarreia, trombocitopenia e arritmias cardíacas. Piora da função respiratória, atribuída à alteração da relação ventilação/perfusão, também pode ser observada. Esses efeitos, principalmente a hipotensão arterial, limitam a sua utilização. Poucos estudos clínicos estão disponíveis, com resultados conflitantes.

Holcroft *et al.*⁸, em 1986, em um estudo com um número reduzido de pacientes com SDRA, demonstraram aumento significativo da sobrevida ao final dos 30 dias quando a PG-E1 foi infundida por 7 dias, quando comparado ao placebo. No grupo-tratamento, a sobrevida foi de 71% *versus* 35% no grupo-placebo. Esses resultados, porém, não foram reproduzidos em estudo com número maior de pacientes⁹. Muito embora seja observado efeito na melhora da oxigenação, a utilização da PG-E1 não foi capaz de reduzir o tempo de ventilação mecânica ou aumentar a sobrevida.

A utilização da PG-E1, na forma de aerossol, tem efeitos similares aos observados quando da inalação de óxido nítrico ou prostaciclina, promovendo, marcadamente, melhora nos dados de oxigenação e queda da resistência vascular pulmonar. Em conclusão, não existem, até o momento, dados consistentes para recomendar a utilização de PG-E1 na SDRA.

Inibidores do ácido araquidônico

Na fisiopatologia da SDRA, é evidente a participação de agentes inflamatórios, incluindo tromboxano, leucotrienos, fator de ativação plaquetária e várias prostaglandinas. Uma grande quantidade de drogas anti-inflamatórias tem a capacidade de inibir um ou vários desses componentes. A falta do conhecimento dos mecanismos diretamente envolvidos limita seu uso na SDRA.

Inibidores da elastase neutrofílica

Essas drogas promovem a inibição da α_1 -antitripsina e, teoricamente, teriam efeitos atenuantes no processo inflamatório que acompanha a SDRA.

O sivelestate é um inibidor competitivo e reversível da elastase neutrofílica. Quando utilizado precocemente em animais e mesmo em humanos, pode melhorar a evolução da insuficiência respiratória¹⁰⁻¹².

Esse efeito, porém, não foi confirmado em relação ao desfecho final em amplo estudo randomizado e controlado com 492 pacientes ventilados mecanicamente. A mortalidade e o tempo de ventilação mecânica com sivelestate ou placebo foi semelhante ao final de 28 dias¹³.

Cetoconazol

Droga antifúngica com efeitos anti-inflamatórios conhecidos. O cetoconazol inibe a produção de tromboxano A2, além dos efeitos sobre a expressão de tromboxano B2 e leucotrienos B4 em pacientes com SDRA. Alguns estudos, com poucos pacientes, sugerem que o cetoconazol, quando utilizado precocemente, poderia reduzir a incidência da SDRA ou mesmo a mortalidade¹⁴.

Em estudo multicêntrico, randomizado e controlado envolvendo 234 pacientes, o cetoconazol foi comparado ao placebo. Os pacientes foram randomizados até 36h do diagnóstico da insuficiência respiratória. Não foram observadas diferenças em relação a mortalidade, dias livres da ventilação ou efeitos fisiológicos entre os grupos¹⁵.

Ibuprofeno

Em modelos experimentais, a utilização de ibuprofeno é capaz de reduzir a formação de edema inflamatório e melhorar parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação¹⁶. Esses efeitos, porém, não se repetem em estudos em humanos. Em amplo estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado com 455 pacientes sépticos, a utilização de ibuprofeno não reduziu a incidência ou duração da SDRA e a mortalidade aos 30 dias, quando comparado ao placebo¹⁷.

Concluindo, a utilização de corticosteroide não previne ou aumenta a sobrevida em todos os pacientes com SDRA na sua forma proliferativa. Estudos adicionais são necessários para determinar qual o momento adequado para o seu uso. Outras drogas anti-inflamatórias, como PG-E1, inibidores da elastase neutrofílica, cetoconazol ou drogas inibidoras do ácido araquidônico, não têm evidências científicas que permitam a sua utilização na prática clínica.

PNEUMOCISTOSE

Pacientes com quadros moderado e grave devem receber corticosteroides no início do tratamento, preferencialmente antes de 72h. O uso de corticosteroides acelera a resolução das manifestações clínicas, incluindo febre e dispneia, além de reduzir as taxas de insuficiência respiratória e letalidade. Exceto em pacientes com herpes simples localizado, sua utilização não aumenta a incidência de infecções oportunistas.

SEPSE E CHOQUE SÉPTICO DE ORIGEM PULMONAR

A utilização de corticosteroides na sepse e no choque séptico, independentemente da origem, segue o atualmente recomendado pela Surviving Sepsis Campaign, iniciado no pacote das primeiras 24h.

A corticoterapia é sugerida como forte recomendação para os pacientes com choque séptico com resposta pobre à terapia com vasopressores, definida como pressão arterial média persistentemente abaixo de 65mmHg, apesar de reposição hídrica adequada e uso de fármacos vaso-

tivos. Essas determinações alicerçam-se em determinados estudos, incluindo o de Annane *et al.*¹⁸, e na análise de subgrupos do estudo *CORTICUS*.

A utilização de baixas doses de corticosteroides utilizados na forma IV (hidrocortisona 50mg, a cada 6h) por 7 dias ou VO (fludrocortisona 50µg em dose única), em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado (300 pacientes de 19, UTI da França), reduziu significativamente o risco de morte em pacientes com choque séptico e insuficiência adrenal relativa, sem aumentar os eventos adversos¹⁸.

Sprung *et al.*¹⁹, no estudo *CORTICUS*, que incluiu 509 pacientes randomizados para receber, em estudo duplo-cego, hidrocortisona (50mg IV a cada 6h) ou placebo por 5 dias, não observaram aumento de sobrevida no grupo tratamento.

Esses resultados, diferentes dos encontrados no estudo anterior (Annane¹⁸), são justificados por menor gravidade dos pacientes, maior número de doentes cirúrgicos e da implementação dos pacotes terapêuticos já presentes no estudo *CORTICUS*. Outro fato a ser considerado é em relação ao início e aos critérios para se iniciar os corticosteroides. No estudo de Annane¹⁸, os pacientes que recebiam o tratamento anti-inflamatório eram apenas os não respondedores às drogas vasopressoras, ao passo que no *CORTICUS* todos recebiam a droga. Na análise de subgrupo do estudo *CORTICUS*, incluindo apenas os de maior gravidade, a sobrevida dos pacientes tratados foi maior.

LÚPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO

A pleurite lúpica geralmente é responsiva a corticosteroides em doses moderadas. As formas graves de pneumonite aguda e hemorragia pulmonar requerem imunossupressão vigorosa com corticosteroides na forma de pulsoterapia. O tratamento da hipertensão pulmonar também requer o uso de imunossupressores²⁰.

VASCULITES SISTÊMICAS COM COMPROMETIMENTO PULMONAR

O pulmão, por causa da extensa rede vascular, da acentuada quantidade de células imunocompetentes e da possibilidade de agressão pelas vias inalatórias e circulação, é um órgão-alvo das vasculites. As vasculites sistêmicas que mais frequentemente acometem os pulmões são a granulomatose de Wegener, a doença de Churg-

Strauss e a poliangeíte microscópica, todas pertencentes ao grupo das vasculites ANCA-associadas. O acometimento pulmonar em outras vasculites sistêmicas, como arterite de Takayasu, doença de Behçet, púrpura de Henoch-Schönlein e vasculites associadas às doenças do colágeno, é mais raro²¹.

Em todos os casos, há evidências de serem processos de origem imunológica. Desse modo, com base nesse princípio, são propostas as abordagens terapêuticas. Basicamente, são utilizados ciclos prolongados de imunossupressão com corticoide e ciclofosfamida ou azatioprina²¹.

EFEITOS COLATERAIS DOS AINE NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Os AINE raramente induzem problemas respiratórios, embora a incidência de efeitos colaterais seja desconhecida. Os principais efeitos adversos são broncoespasmo e infiltrados pulmonares com eosinofilia.

O tratamento com AINE com inibidores da ciclo-oxigenase-1 pode precipitar exacerbação aguda de inflamação das vias aéreas em pacientes na condição denominada “doença respiratória exacerbada pela aspirina”. A sintomatologia mais frequente é o aparecimento imediato de vermelhidão, congestões conjuntival e nasal e broncoespasmo²².

A síndrome de infiltrado pulmonar com eosinofilia pode ocorrer após o uso de AINE. Febre, tosse, dispneia com infiltrados pulmonares à radiografia e eosinofilia estabelecem o diagnóstico. Os achados patológicos incluem granulomas com infiltrados eosinofílicos. O tratamento requer a suspensão imediata da droga e o uso de corticosteroides²³.

A reação alérgica e a anafilaxia pelo uso de AINE estão associadas a reações imunológicas mediadas por imunoglobulina E. Os principais sintomas são urticária, angioedema generalizado, prurido, taquicardia ou bradicardia, hipotensão, náuseas e vômitos, cefaleia e choque.

REFERÊNCIAS

1. CHESNUTT, A. N. et al. Soluble transforming growth factor- α is present in the pulmonary edema fluid of patients with acute lung injury. *Chest*. v. 111, n. 3, p. 652-656, Mar., 1997.
2. STEINBERG, K. P. et al. Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 150, n. 1, p. 113-122, Jul., 1994.
3. DONNELLY, S. C. et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of

- patients with the adult respiratory distress syndrome. **Ann. Intern. Med.**, v. 125, n. 3, p. 191-196, 1, Aug., 1996.
4. MEDURI, G. U. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. **Chest**, v. 131, p. 954, 2007.
 5. AGARWAL, R.; et al. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. **Respirology**, v. 12, p. 585, 2007.
 6. PETER, J. V. et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. **BMJ**, v. 336, p. 1006, 2008.
 7. TANG, B. M. et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Crit. Care Med.**, v. 37, p. 1594, 2009.
 8. HOLCROFT, J. W.; VASSAR, M. J.; WEBER, C. J. Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. **Ann. Surg.**, v. 203, n. 4, p. 371-378, Apr. 1986.
 9. BONE, R. C. et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin E1 Study Group. **Chest**, v. 96, n. 1, p. 114-119, Jul., 1989.
 10. ZEIHNER, B. G. et al. Neutrophil elastase and acute lung injury: prospects for sivelestat and other neutrophil elastase inhibitors as therapeutics. **Crit. Care Med.**, v. 30, n. 5, suppl., p. S281-S287, May., 2002.
 11. HAGIO, T. et al. Elastase inhibition reduced death associated with acid aspiration-induced lung injury in hamsters. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 488, n. 1-3, p. 173-180, 19, Mar., 2004.
 12. INOUE, Y. et al. A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, improves leukocyte deformability in patients with acute lung injury. **J. Trauma**, v. 60, n. 5, p. 936-943, discussion 943, May, 2006.
 13. ZEIHNER, B. G. et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. **Crit. Care Med.**, v. 32, p. 1695, 2004.
 14. YU, M.; TOMASA, G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. **Crit. Care Med.**, v. 21, n. 11, p. 1635-1642, Nov., 1993.
 15. THE ARDS NETWORK. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 283, p. 1995, 2000.
 16. KOPOLOVIC, R. et al. A critical comparison of the hematologic, cardiovascular, and pulmonary response to steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a model of sepsis and adult respiratory distress syndrome. **Surgery**, v. 100, n. 4, p. 679-690, Oct., 1986.
 17. BERNARD, G. R. et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, n. 13, p. 912-918, 27, Mar., 1997.
 18. ANNANE, D. et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. **JAMA**, v. 288, p. 862-871, 2002.
 19. SPRUNG, C. L. et al. Corticus Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. **N. Engl. J. Med.**, v. 358, n. 2, p. 111-124, 10, Jan., 2008.
 20. CARETTE, S. et al. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the National Institutes of Health. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 14, p. 52-59, 1984.
 21. FREIRE, B. F. A.; QUELUZ, T. T. Tratamento e prognóstico das vasculites pulmonares. In: FARESIN, S. M. et al. **Atualização e reciclagem: pneumologia**. Rio de Janeiro: Revinter, v. 5. p. 251-255, 2003.
 22. BERGES-GIMENO, M. P.; SIMON, R. A.; STEVENSON, D. D. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 89, p. 474, 2002.
 23. GOODWIN, S. D.; GLENN, R. W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. **Arch. Intern. Med.**, v. 152, n. 7, p. 1521, 1992.

LEITURA COMPLEMENTAR

- DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Crit. Care Med.**, v. 36, p. 296, 2008.
- MEDURI, G. U. et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. **Intensive Care Med.**, v. 34, p. 61, 2008.
- ROWE, B. H. et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. **Cochrane Database Syst. Rev.**, 2000, CD002178.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **J. Pneumol.**, v. 26, p. 1-51s, 2000.

SEÇÃO

7

Farmacologia do Aparelho Cardiovascular

Farmacoterapia da Insuficiência Cardíaca Aguda (Suporte Inotrópico Farmacológico, Terapia Vasodilatadora e Diuréticos)

Bruno Leite Pondé da Luz ♦ Carla Almeida de Andrade ♦
Felipe Almeida Ramos ♦ Igor Ferreira Vieira ♦ Marcos Alves Nunes ♦
Vanessa Vieira Alves ♦ Dimitri Gusmão Flôres

INTRODUÇÃO

Conceito

O coração funciona como uma bomba hidráulica que impulsiona o sangue através dos vasos sanguíneos para todos os tecidos humanos. Ele realiza esse trabalho com o objetivo de suprir metabolicamente as células do nosso corpo e manter a homeostase. A insuficiência cardíaca ocorre quando o sistema cardiovascular encontra-se incompetente para realizar essa atividade. Essa síndrome clínica está instalada quando ocorre aumento da demanda metabólica pelas células, funcionamento cardíaco ineficiente ou ambas as situações simultaneamente. Tradicionalmente, a causa mais frequente é a falência da bomba cardíaca, quando o ventrículo perde sua capacidade de se encher (insuficiência cardíaca diastólica de baixo débito)

ou de ejetar o sangue (insuficiência cardíaca sistólica de baixo débito). Há situações em que, mesmo com a função cardíaca normal ou aumentada (insuficiência cardíaca com débito normal ou alto débito), o suprimento tecidual de nutrientes e energia encontra-se comprometido, como na anemia grave, na tireotoxicose, nas fístulas arteriovenosas, entre outras.

O termo insuficiência cardíaca aguda pode remeter a duas situações distintas: (1) ocorrência de piora ou agravamento de um quadro de insuficiência cardíaca crônica, sendo o termo insuficiência cardíaca descompensada o mais aplicado; e (2) surgimento de falência cardíaca pela primeira vez (*de novo*) em um paciente. A literatura sugere, no entanto, que o termo agudo não seja utilizado para definir como recente o tempo de exacerbação dos sintomas.

As manifestações clínicas que surgem por falência ventricular dependem do ventrículo afetado, mas podem

ocorrer dispneias ao repouso e paroxística noturna, sinais de congestão pulmonar à ausculta, edema de membros inferiores, hepatomegalia dolorosa, estase de veias jugulares, taquicardia, taquipneia, entre outras. Quando ambos os ventrículos estão insuficientes, os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita e esquerda estão presentes simultaneamente. Outras patologias de base também podem corroborar com o quadro clínico, como dor torácica, nas síndromes coronarianas agudas, palpitações, nas arritmias cardíacas, etc.

Epidemiologia

A insuficiência cardíaca é uma doença de grande impacto na saúde pública mundial. Os gastos com internamentos e tratamento ambulatorial e as elevadas taxas de morbidade e mortalidade contribuem para sua importância. Nos Estados Unidos da América, a insuficiência cardíaca aguda foi responsável por cerca de 1 milhão de altas hospitalares no ano de 2006, com um custo anual de US\$15,4 bilhões, metade do total gasto anualmente com essa doença. Na Europa, cerca de 60% das despesas destinadas à insuficiência cardíaca são gastas com internamentos hospitalares.

O número de casos novos aumentou tanto no Brasil como no mundo. Isso decorre, principalmente, do avanço nos métodos diagnósticos das cardiopatias tanto como do envelhecimento da população brasileira. No entanto, observa-se, aqui no Brasil, diminuição do número de internamentos apesar do aumento da taxa de mortalidade. Isso foi atribuído, principalmente, pela maior gravidade dos casos, carência de leitos nos hospitais, tratamento ineficiente e substituição da insuficiência cardíaca por doenças de menores custos hospitalares.

Dados do *ADHERE* e do *EHFS II* revelam que a idade média dos pacientes internados com insuficiência

cardíaca aguda é de cerca de 70 anos, sendo a proporção de homens um pouco maior em relação às mulheres. A grande maioria dos pacientes é internada por descompensação de um quadro crônico, sendo os principais fatores precipitantes a síndrome coronariana aguda, seguida de arritmias cardíacas e infecção. Cerca de um quarto dos pacientes é portador de fibrilação atrial e cerca de metade, de *diabetes mellitus* e insuficiência renal.

As principais etiologias da insuficiência cardíaca aguda são as doenças isquêmicas, distúrbios do ritmo, disfunções valvares, doença pericárdica, pressões elevadas de enchimento e resistência sistêmica elevada (Quadro 16.1). No Brasil, a cardiopatia isquêmica é a principal etiologia, seguida da doença de Chagas.

Indicação de internamento em unidade de terapia intensiva

O perfil dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca é bastante complexo. Corresponde normalmente a idosos com múltiplas comorbidades e que descompensam por algum evento agudo, como síndrome coronariana aguda, arritmias cardíacas ou infecção. Por isso, cerca de 20% dos pacientes admitidos em unidade de emergência de um hospital são transferidos para a unidade de terapia intensiva (UTI), onde permanecem, em média, 2,7 dias. Aproximadamente dois terços do custo de um internamento hospitalar de pacientes com insuficiência cardíaca aguda são gastos nas UTI.

Assim como qualquer outro doente, os pacientes com insuficiência cardíaca que necessitem de suporte respiratório e/ou hemodinâmico têm indicação de internamento em unidade fechada. Normalmente, encontram-se em classe funcional IV (Tabela 16.1) ou choque cardiogênico, situações potencialmente fatais nas quais monitorização hemodinâmica, ventilação mecânica e drogas vasoativas são necessárias.

978-85-7288-950-6

Quadro 16.1 – Causas e fatores precipitantes da insuficiência cardíaca aguda

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão excessiva de sal e água • Falta de adesão ao tratamento e/ou de acesso ao medicamento • Fatores relacionados ao médico (prescrição inadequada ou em doses insuficientes) • Fibrilação atrial aguda ou outras taquiarritmias • Bradiarritmias • Hipertensão arterial sistêmica • Tromboembolia pulmonar • Isquemia miocárdica • Infecções (especialmente pneumonia) | <ul style="list-style-type: none"> • Anemia e carências nutricionais • Fistula AV • Disfunção tireoidiana • Diabetes descompensado • Consumo excessivo de álcool • Insuficiência renal • Gravidez • Depressão e/ou fatores sociais • Uso de drogas ilícitas • Fatores relacionados a fármacos (intoxicação digitalica) |
|---|--|

Adaptado de Montero et al.¹.

Tabela 16.1 – Classificação da capacidade funcional dos portadores de insuficiência cardíaca, de acordo com a New York Heart Association

Gravidade baseada nos sintomas e na atividade física	
Classe I	Sem limitações para atividade física. Atividade física habitual não causa fadiga, palpitação ou dispneia
Classe II	Pequena limitação à atividade física. Confortável durante o repouso, mas atividade física habitual resulta em fadiga, palpitação ou dispneia
Classe III	Limitação à atividade física significativa. Confortável durante o repouso, mas atividades menores que as habituais resultam em fadiga, palpitação e dispneia
Classe IV	Impossibilitados de praticar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas durante o repouso. Se qualquer atividade física é realizada, o desconforto aumenta

Adaptado de Dickstein et al. ².

FISIOPATOLOGIA E ASPECTOS CLÍNICOS

Fisiopatologia

Classicamente, a fisiopatologia da insuficiência cardíaca baseava-se no acúmulo de fluidos e na falência da bomba cardíaca (modelo cardiorrenal). Esse modelo conseguia explicar a congestão pulmonar, o edema e a baixa perfusão periférica. No entanto, já se sabe que há uma alteração hemodinâmica importante envolvida na patogênese da doença, que não é abordada pelo conceito tradicional. A falência hemodinâmica ocorre por mecanismos neuro-humorais ativados na fase aguda da doença, tendo como consequência vasoconstrição periférica e diminuição do débito cardíaco (modelo cardiocirculatório ou hemodinâmico).

As circulações pulmonar e sistêmica são parte de um mesmo circuito, estando dispostas em série. Eventos da circulação sistêmica têm repercussões na circulação pulmonar e vice-versa. Logo, a falha na bomba cardíaca em qualquer um dos ventrículos, tendo como consequência a diminuição do débito cardíaco e o acúmulo de líquido retrogradamente, ocasiona a congestão pulmonar ou sistêmica.

A ativação do sistema neuro-humoral ocorre inicialmente de forma a tentar compensar o quadro de insuficiência cardíaca aguda, por meio dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A descarga adrenérgica é o primeiro mecanismo compensatório da falência cardíaca aguda. É ativada por barorreceptores localizados na aorta e nas carótidas, promovendo a elevação da frequência cardíaca e o aumento da resistência vascular periférica, com objetivo de manter o débito cardíaco adequado (Fig. 16.1).

O SRAA atuará mais tardiamente, já que depende da atuação conjunta com o rim e com enzimas localizadas no endotélio capilar. A ativação desse mecanismo inicia-se com a baixa perfusão renal, que, após uma cascata de

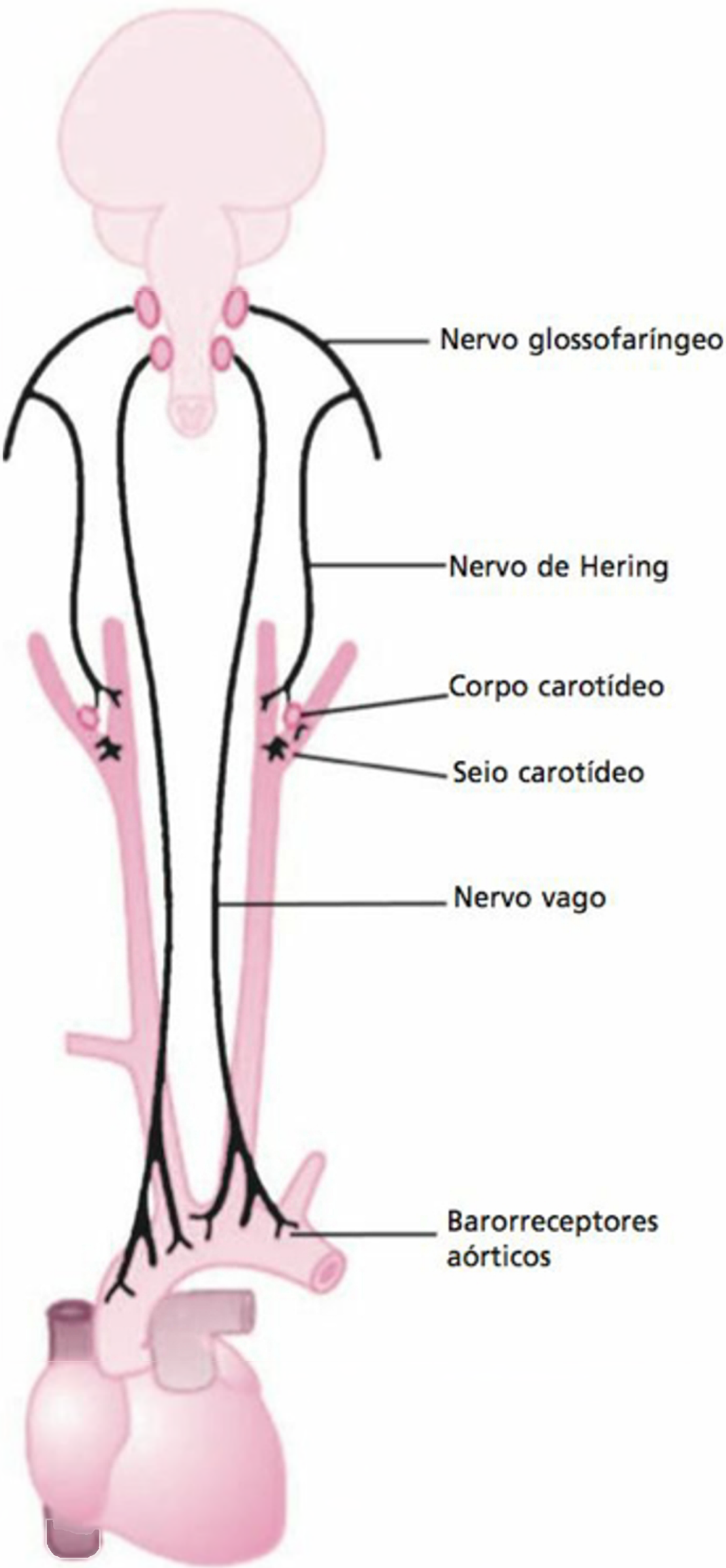


Figura 16.1 – Barorreceptores do sistema nervoso simpático. Adaptado de Guyton³.

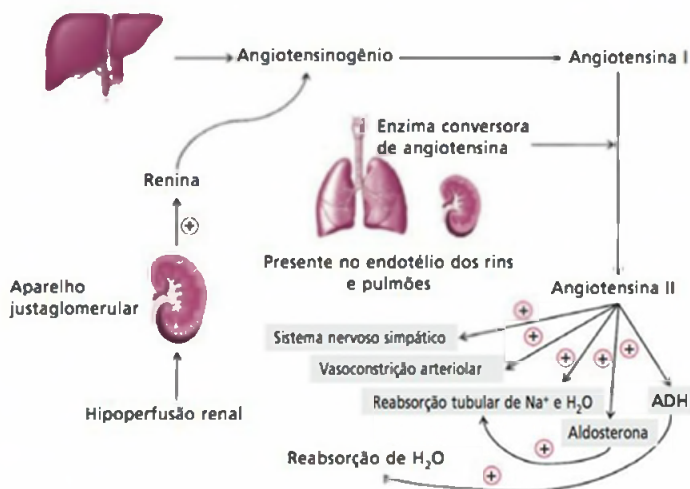


Figura 16.2 – SRAA e seus efeitos sistêmicos.

reações, resultará no aumento sérico da angiotensina II. Esse metabólito ativo tem como efeitos a vasoconstrição arteriolar, o estímulo do sistema nervoso simpático e a influência na reabsorção de sódio e água. Esse último efeito ocorre por ação direta da angiotensina II nos túbulos renais, aumento da secreção do hormônio antidiurético (ADH) pela hipófise e estimulação do córtex adrenal a produzir aldosterona (Fig. 16.2).

A formação de mediadores inflamatórios decorrente da ativação do sistema neuro-humoral, juntamente com alterações mecânicas da bomba cardíaca, invariavelmente promoverá o remodelamento cardíaco. A insuficiência cardíaca é uma doença progressiva, e o remodelamento ventricular é o desfecho da interação desses mecanismos fisiopatológicos presentes na enfermidade. A Figura 16.3 mostra, de maneira simplificada, a história natural da insuficiência cardíaca.

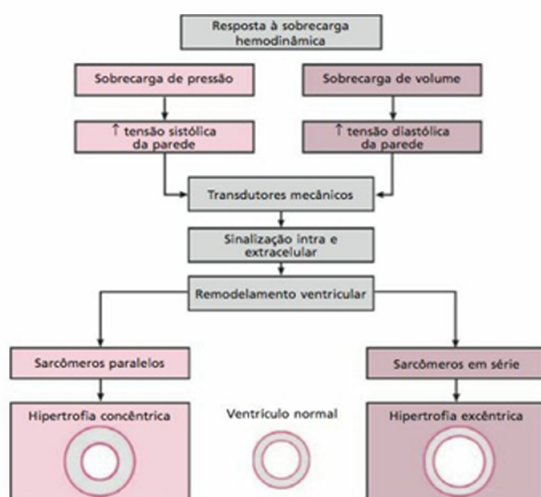


Figura 16.3 – História natural da insuficiência cardíaca e remodelamento ventricular. Adaptado de Libby et al.⁴.

Aspectos clínicos

Tendo como base a fisiopatologia da insuficiência cardíaca aguda, pode-se classificá-la de duas formas: com base nos níveis de perfusão e congestão e na pressão arterial.

Na primeira, os doentes são alocados em quatro grandes grupos, avaliando-se o perfil clínico-hemodinâmico dos doentes. A grande maioria dos pacientes (cerca de 80%) tem sinais de congestão, por isso são denominados úmidos; aqueles com sinais de hipovolemia são chamados de secos. Os que apresentam boa perfusão, representando o débito cardíaco preservado, são classificados como quentes; já os pacientes com baixa perfusão são denominados frios (Fig. 16.4). Essa classificação é importante, pois guia a terapêutica e se traduz em prognóstico do doente.

Na segunda classificação da insuficiência cardíaca aguda (segundo a pressão arterial), os pacientes são classificados de acordo com os níveis de pressão arterial sistólica (PAS). A PAS mostra-se, cada vez mais, um fator prognóstico importante. Dessa forma, os pacientes são classificados como hipertensos ($PAS > 160\text{mmHg}$), normotensos ($PAS > 120\text{mmHg}$, $< 160\text{mmHg}$) ou hipotensos ($PAS < 90\text{mmHg}$).

A insuficiência cardíaca aguda era inicialmente entendida como uma condição de baixo débito cardíaco, associado à sobrecarga volêmica e à disfunção sistólica. Isso não é de todo verdade, pois pacientes que cursam com insuficiência cardíaca aguda hipertensiva não apresentam sobrecarga volêmica e disfunção sistólica. Ao contrário, tais pacientes apresentam disfunção diastólica em virtude da hipertrofia ventricular e não apresentam sobrecarga volêmica, pois a função sistólica está preservada. Assim, fica fácil entender que o principal objetivo na insuficiência cardíaca aguda hipertensiva deve ser a redução da resistência vascular sistêmica para, assim, aumentar a perfusão tecidual. Os vasodilatadores tornam-se a droga de primeira linha para o tratamento desses pacientes.

Pacientes normotensos usualmente apresentam-se congestos e hipervolêmicos a despeito da PAS normal. Tal perfil clínico exige a redução da pré-carga, fazendo que os diuréticos de alça (furosemida) representem a droga de primeira linha na abordagem terapêutica. Já os pacientes com hipotensão representam o perfil clínico mais grave, exigindo suporte inotrópico (dobutamina) e vasopressor (norepinefrina) com o objetivo de aumentar o débito cardíaco.

A classificação segundo a pressão arterial é bastante usada e facilita a escolha da terapêutica a ser usada, o que será visto adiante, em terapia medicamentosa. Dessa forma, é de fundamental importância aferir a PAS frequentemente para manejar o paciente de acordo com seu perfil clínico em cada momento.



Figura 16.4 – Classificação clínico-hemodinâmica da insuficiência cardíaca aguda. Adaptado de Montera et al.¹.

Terapia medicamentosa

O princípio básico do tratamento medicamentoso do paciente crítico com insuficiência cardíaca aguda consiste em controlar a sintomatologia, visando aumentar a sobrevida, causando o mínimo de efeitos deletérios possível ao miocárdio e aos órgãos nobres. Para tal, o médico intensivista vale-se de um poderoso arsenal bastante eficiente no controle sintomático, que é composto, principalmente, de diuréticos, drogas vasodilatadoras e inotrópicos.

A terapêutica está alicerçada em três pilares: reduzir a pré-carga e a pós-carga, caso a disfunção seja sistólica e diastólica, respectivamente; aumentar o débito cardíaco e diminuir as congestões pulmonar e sistêmica. Assim, as três classes de drogas supracitadas têm efeito interessante na fisiopatologia da doença, por agirem rapidamente, controlando de forma eficaz o paciente crítico.

Novas drogas têm sido introduzidas na abordagem terapêutica. São exemplos dessa nova geração de medicamentos, drogas antiendotelina, antagonistas do ADH e hormônios natriuréticos.

O peptídeo natriurético cerebral ou tipo B (BNP, *brain or B-type peptide natriuretic*) tem sido alvo de várias pesquisas, sendo mais estudado do que as classes “antigas” de drogas. Além de seu valor no tratamento da insuficiência cardíaca aguda (mais detalhado a seguir), o BNP tem importante valor prognóstico, e também diagnóstico, no paciente crítico. Sua dosagem permite que o intensivista tenha uma melhor visão do paciente que chega à emergência, influenciando bastante no diagnóstico diferencial.

Neste capítulo, serão estudados apenas os diuréticos, os vasodilatadores e os inotrópicos.

Diuréticos

Constituem grupo medicamentoso bastante utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca aguda. Têm papel no controle das congestões pulmonar e sistêmica, elemento-

-chave da fisiopatologia da doença, melhorando os sinais e sintomas, como edema e dispneia. De forma geral, atuam no rim, induzindo natriurese e diurese, promovendo assim diminuição da sobrecarga volêmica.

O emprego dos diuréticos no tratamento da insuficiência cardíaca aguda depende de como o paciente se apresenta clinicamente. Uma forma prática de se determinar a necessidade da administração dos diuréticos é a apresentação clínica do paciente segundo seus níveis de pressão (já explicado anteriormente).

Os diuréticos de alça, representados pela furosemida, constituem a principal classe de diuréticos empregados no tratamento da insuficiência cardíaca aguda (Tabela 16.2).

Atuam inibindo o simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ presente na porção espessa ascendente da alça de Henle. Têm grande eficácia, já que 25% do sódio reabsorvido pelo rim se encontra nessa porção do néfron. Os diuréticos de alça são utilizados em pacientes que apresentam sinais de congestão (“paciente úmido”), pois diminuem a pré-carga e reduzem as congestões pulmonar e sistêmica.

Esses diuréticos atuam sobre o SRAA, elevam os níveis de norepinefrina, de arginina-vasopressina, aumentam a frequência cardíaca e a diurese, melhorando a condição hemodinâmica do paciente. Como estimulam o sistema SRAA e causam vasoconstrição, os vasodilatadores também podem ser usados concomitantemente para reduzir a pré-carga e melhorar a perfusão.

A furosemida provoca venodilatação em 15min, diminuindo a pré-carga tanto do ventrículo direito quanto do esquerdo. Induz diurese em aproximadamente 30min quando administrada por via intravenosa e 1h por via oral.

Tabela 16.2 – Propriedades farmacológicas dos diuréticos⁵

Diuréticos	Dose inicial (mg)	Dose máxima (mg)	Disponibilidade oral (%)
Tiazídicos			
Hidroclorotiazida	25	100	70
Clortalidona	12,5	50	65
Indapamida	2,5	5	93
De alça			
Furosemida	20	240	60
Bumetanida	0,5 – 2,0	10	80
Poupadores de potássio			
Espironolactona	25	50	65
Amilorida	2,5	20	15 – 25
Triantereno	25	100	50

Representa a droga de primeira linha para o tratamento do paciente com insuficiência cardíaca aguda normotensiva. Nos pacientes com insuficiência cardíaca aguda hipertensiva, o uso da furosemida é indicado juntamente com vasodilatadores, apenas se houver hipervolemia (edema). O problema maior desses pacientes é a disfunção diastólica e a pós-carga aumentada (resistência sistêmica elevada), e não a sobrecarga volêmica. Dessa forma, deve-se inicialmente objetivar a diminuição da pós-carga, e não de volume. Já nos pacientes hipotensos, o uso de diuréticos é indicado apenas no caso de congestão pulmonar e baixo débito urinário. Assim como na insuficiência cardíaca aguda hipertensiva, na hipotensiva pode não haver sobrecarga volêmica.

Os efeitos adversos ocorrem quando os diuréticos de alça são usados a longo prazo. São eles: hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Pode haver, também, desidratação quando utilizados em pacientes sem hipervolemia, com consequente piora da função renal e alcalose metabólica.

Vasodilatadores

São fármacos que têm por princípio básico promover o relaxamento do músculo liso vascular, que culmina em dilatação dos vasos arteriais e/ou venosos, diminuição da tensão arterial e da pós-carga. São as drogas de primeira linha para o tratamento do edema agudo de pulmão hipertensivo.

A descoberta do poder vasodilatador dos nitratos orgânicos e do nitroprusseto de sódio ocorreu no meio do século XIX, porém seus mecanismos de ação só foram descritos mais tarde. Também chamadas de nitrovasodilatadores, essas drogas agem promovendo a liberação intracelular de óxido nítrico (NO), que, por sua vez, promove o aumento na atividade da guanilato ciclase e nas concentrações de monofosfato de guanosina cíclico. Esse aumento do monofosfato de guanosina cíclico provoca redução na fosforilação da cadeia leve da miosina, levando ao relaxamento do músculo liso do endotélio vascular. A nesiritida tem a via de ação um pouco diferente dos compostos nitrogenados e será mais detalhada a seguir.

As drogas vasodilatadoras são parte essencial do atual arsenal medicamentoso quando se trata de insuficiência cardíaca aguda. Os *guidelines* mais atuais da Heart Failure Society of America e a II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda recomendam fortemente a administração dos nitrovasodilatadores no tratamento da insuficiência cardíaca aguda.

A forte recomendação pelas diversas diretrizes e *guidelines* deve-se, em grande parte, ao fato de tais medicamentos possuírem início de ação rápido e alívio considerável das congestões sistêmica e pulmonar em decorrência da

dilatação venosa. Esta também promove redução da pré-carga e, conseqüentemente, redução nas pressões de enchimento ventriculares, efeitos que, associados, geram aumento no débito cardíaco.

As drogas com poder vasodilatador usadas para tratamento de insuficiência cardíaca aguda no Brasil atualmente são nitroglicerina, nitroprusseto de sódio e nesiritida. A Tabela 16.3 resume a dosagem e as indicações e contraindicações de uso.

Os vasodilatadores têm sido amplamente usados no tratamento da insuficiência cardíaca aguda. Geralmente associados a diuréticos, conseguem um bom controle dos sintomas e têm comprovado aumento na sobrevida dos pacientes.

Nitroglicerina

Nitratos orgânicos são pró-drogas que passam por biotransformação no espaço intracelular das células musculares lisas. A biotransformação produz NO ou s-nitrosotiol, que estimula a enzima guanilato ciclase, produzindo, assim, monofosfato de guanosina cíclico, que reduz a concentração de cálcio intracelular, causando vasodilatações arterial e venosa. Nitratos são extraídos da parede vascular, hidrolisados no sangue e sofrem a ação da glutatona-nitrato redutase no fígado.

Existem poucos estudos controlados a respeito do uso de nitroglicerina na insuficiência cardíaca aguda. Entretanto, os efeitos hemodinâmicos foram demonstrados em estudos menores.

A nitroglicerina é um potente venodilatador e tem efeito moderado sobre as artérias em altas doses. Está disponível nas formas intravenosa, comprimido sublingual e preparações tópicas. A nitroglicerina intravenosa está disponível nas concentrações de 5 e 10mg/mL, diluída em solução salina ou em solução de dextrose a 5%, fornecendo infusão de 100mg NTG/250mL. O início da ação é imediato e o efeito acaba imediatamente após a suspensão da infusão. Recipientes de vidro ou que não são de polivinil são usados para evitar interação da medicação com o plástico.

A taxa de infusão inicial é de 10 a 20µg/min, aumentada de forma gradual em 10µg/min até níveis finais predeterminados, de acordo com os sintomas, os efeitos colaterais e as mudanças na pressão sistólica ou pressão de oclusão da artéria pulmonar, ou máximos da dose, de 200 a 500µg/min.

O efeito terapêutico hemodinâmico da nitroglicerina inclui as diminuições da pressão de enchimento ventricular em ambos os ventrículos, das resistências vasculares sistêmica e pulmonar e da pressão arterial sistêmica. Não há nenhum efeito importante na frequência cardíaca. O débito é aumentado em razão da diminuição da pós-carga, da melhora da isquemia cardíaca e da redução da regurgitação mitral, redução essa que se deve à diminuição do volume diastólico final. Em altas doses, pode aumentar a isquemia, por reduzir a dilatação coronariana e aumentar o fluxo de sangue colateral.

Tabela 16.3 – Dosagem, indicações e contraindicações dos vasodilatadores⁶

Vasodilatador	Dosagem	Indicações	Contraindicações
Nitroglicerina	Dose inicial: 10 –20µg/min Aumentada de forma gradual em 10µg/min até níveis finais predeterminados	Insuficiência cardíaca aguda com sintomas de congestão pulmonar e pressão sistólica adequada	Hipotensão Anemia severa Glaucoma de ângulo fechado
Nitroprusiato de sódio	Dose inicial: 0,3 –0,5µg/min Aumentar de forma gradual em 0,5µg/min até nível desejado A dose média é de 1 – 6mg/kg/min Infusões superiores a 10mg/kg/min podem causar toxicidade por cianeto	Insuficiência cardíaca aguda com hipertensão e aumento da pós-carga	Estenose subaórtica Diminuição da perfusão cerebral Shunt arteriovenoso ou coarctação da aorta
Nesiritida	Dose inicial: 2µg/kg Acréscimos posteriores de 0,015 a 0,03 à dose inicial	Insuficiência cardíaca aguda com sintomas de congestão pulmonar e pressão sistólica adequada	Choque cardiogênico Hipotensão

O efeito hemodinâmico é acompanhado de diminuição da circulação de peptídeo natriurético atrial e aumento de aldosterona, cortisol e epinefrina, tendo pouco ou nenhum efeito sobre a norepinefrina ou a renina.

Os efeitos adversos mais comuns são dor de cabeça (20% dos pacientes), seguida de hipotensão assintomática (8%) e náusea (6%).

Os efeitos da nitroglicerina são atenuados em pacientes com insuficiência cardíaca. Alguns mecanismos responsáveis por esse efeito são aumento do sódio e da água na parede vascular, e o aumento da compressão mecânica causada pelo acúmulo de líquido subcutâneo; estimulação neuro-hormonal da vasoconstrição e administração crônica que leva à depleção dos radicais sulfidrilas, com consequente perda da sua atividade no nível vascular. Além disso, uma boa parte dos pacientes torna-se tolerante aos efeitos hemodinâmicos iniciais da droga.

Nitroprussiato de sódio

É um sal de sódio ou potássio formado a partir da reação de uma molécula de cianeto ligada ao ferro e ao ácido nítrico, que tem ação vasodilatadora em decorrência da produção de nitrosotiol que gera monofosfato de guanosina cíclico, causando relaxamento da musculatura lisa da parede do vaso sanguíneo, tanto em nível arterial quanto em nível venoso.

Apesar de o nitroprussiato de sódio ser usado há muito tempo no tratamento da insuficiência cardíaca aguda, dados controlados são relativamente escassos. Tal como acontece com a nitroglicerina, efeitos hemodinâmicos foram demonstrados em pequenos ensaios. Em relação à mortalidade, estudos não randomizados demonstram que o uso precoce de vasodilatadores intravenosos – e, em um momento posterior, de vasodilatadores orais – aumenta o benefício hemodinâmico a curto prazo e a sobrevida a longo prazo.

Ele é particularmente útil em cenários em que a redução da pós-carga é necessária de forma aguda, incluindo emergência hipertensiva, regurgitação aórtica aguda, insuficiência mitral aguda e defeito agudo do septo ventricular.

Reduz a pressão de enchimento ventricular por vários mecanismos: diminui o tônus venoso e aumenta a capacidade venosa, diminuindo a pós-carga de ambos os ventrículos; diminui a pressão de enchimento ventricular e o efeito restritivo do pericárdio e aumenta a diurese por causa do aumento do fluxo de sangue renal.

Na insuficiência cardíaca descompensada, o nitroprussiato de sódio decresce as pressões arterial, da artéria pulmonar e de oclusão da artéria pulmonar, bem como as resistências periférica e pulmonar, aumentando assim o débito cardíaco. Já na insuficiência cardíaca congestiva, ele diminui o consumo de oxigênio pelo miocárdio, reduzindo o estresse muscular.

É administrado de forma intravenosa com uma bomba de infusão. Por causa da sua sensibilidade à luz, a infusão deve ser protegida. Na insuficiência cardíaca congestiva, a dose inicial é de 0,3 a 0,5 µg/kg/min, podendo ser aumentada gradativamente a fim de atingir os objetivos hemodinâmicos e clínicos. A incidência de efeitos adversos é proporcional à duração e à dose administrada. Por causa do seu potente efeito dose-resposta hemodinâmica, o paciente deve ser monitorizado, preferencialmente com um sistema fechado de medição de pressão arterial sistêmica.

O nitroprussiato de sódio começa a agir 60 a 90s após sua infusão. Uma parte dele decompõe-se em cianeto, logo ao entrar na corrente sanguínea, e a outra é metabolizada no fígado em tiocianato. Deve-se, então, ter cuidado com a administração de nitroprusseto em razão da meia-vida longa do tiocianato, que é tóxico ao organismo.

O efeito adverso mais comum do nitroprussiato de sódio é a hipotensão sistêmica. Piora da função renal é documentada, principalmente, em consequência de períodos de hipotensão sistêmica ou hipoperfusão. Alguns pacientes sofrem efeito rebote caso seja descontinuado repentinamente, portanto a retirada do medicamento deve ser feita de forma gradual. Náusea, desorientação, confusão, psicose, fraqueza muscular, espasmo muscular, hiperreflexia e convulsões são sintomas da toxicidade por tiocianato. O sinal mais precoce de intoxicação por cianeto é a acidose metabólica.

O nitroprussiato de sódio também pode diminuir o conteúdo de oxigênio arterial sistêmico, aumentando a ventilação pulmonar/perfusão ineficiente, provavelmente por dilatar arteríolas em áreas não ventiladas. Para a maioria dos pacientes, porém, o transporte de oxigênio é aumentado em razão do aumento do débito cardíaco.

Dados sugerem que o nitroprussiato de sódio faz que o fluxo sanguíneo coronariano se desvie das áreas isquêmicas para as áreas saudáveis. Como não é desejável esse efeito, prefere-se o uso de nitroglicerina em pacientes com oclusão de artéria coronária.

Efeitos menos comuns são hipotireoidismo, redução do número e da função das plaquetas e deficiência de B12.

Nesiritida

Os peptídeos natriuréticos atriais (ANP, *atrial natriuretic peptide*) e os BNP são hormônios cardíacos liberados proporcionalmente ao estresse sofrido pela parede do coração, em decorrência das pressões de enchimento. Neste capítulo, nos ateremos ao BNP.

O BNP é um peptídeo de 32 aminoácidos, contendo um anel de 17 aminoácidos presente em todos os peptídeos natriuréticos (Fig. 16.5). O mecanismo de ação desse hormônio se faz pela ativação da enzima guanilato

ciclase em resposta ao aumento do estresse na parede cardíaca. O aumento de monofosfato de guanosina cíclico intracelular promove o bloqueio na liberação da aldosterona e, dessa forma, há aumento da natriurese e da diurese e vasodilatação sistêmica.

Como mostrado anteriormente, a fisiopatologia da insuficiência cardíaca aguda envolve, principalmente, a dificuldade do coração em bombear sangue para o corpo, de forma a assegurar perfusão adequada dos tecidos. Essa dificuldade promove a ativação neuro-hormonal e o aumento nos níveis de hormônios como norepinefrina, angiotensina II, endotelina e algumas citocinas.

Dessa forma, não é difícil imaginar que um evento coronário agudo que prejudique a perfusão tecidual provocará aumento nas concentrações de BNP. A incapacidade de o coração vencer a pós-carga alta (aumentada pela ativação neuro-hormonal) acarreta aumento das pressões ventriculares de enchimento. Como dito anteriormente, o BNP é liberado quando há aumento no estresse das paredes cardíacas. Assim, todo o mecanismo fisiopatológico da insuficiência cardíaca aguda promove a liberação do peptídeo natriurético.

A nesiritida é um preparado humano do hormônio BNP, obtido com a ajuda da tecnologia recombinante. Existe, atualmente, um esforço muito grande para se determinar os efeitos da nesiritida na sobrevida do paciente. Tem-se, inclusive, pesquisado mais extensivamente sobre essa medicação do que sobre a nitroglicerina e o nitroprusseto. Já se comprovou, em muitos estudos, que a nesiritida não tem efeito negativo na mortalidade, como já foi sugerido.

O mecanismo de ação da nesiritida é logicamente igual ao do BNP fisiológico, a ligação ao receptor celular ativa a enzima guanilato ciclase e desencadeia os efeitos supracitados. O estudo *VMAC – CHF* avaliou de diversas formas a ação da nesiritida, comparando-a com nitroglicerina, dopamina, dobutamina e placebo. O estudo comprovou a redução das pressões capilares pulmonares (superior à alcançada com nitroglicerina nas primeiras 48h), da pressão atrial e da resistência sistêmica. Além disso, observaram-se, também, a redução na resistência coronária, o aumento no fluxo coronário e a redução da demanda de oxigênio do músculo cardíaco, decorrente da redução da resistência sistêmica. O surgimento de taquifilaxia foi observado no estudo e indica limites para o uso da nesiritida. Alguns estudos indicaram associação da nesiritida com piora da função renal, apesar de isso ser questionável, já que o objetivo dos estudos não era avaliar tal ponto. Assim, os efeitos da droga no débito urinário e na função renal permanecem carentes de maior investigação. O *VMAC* também sugeriu que a nesiritida não está associada à tolerância medicamentosa. O efeito colateral

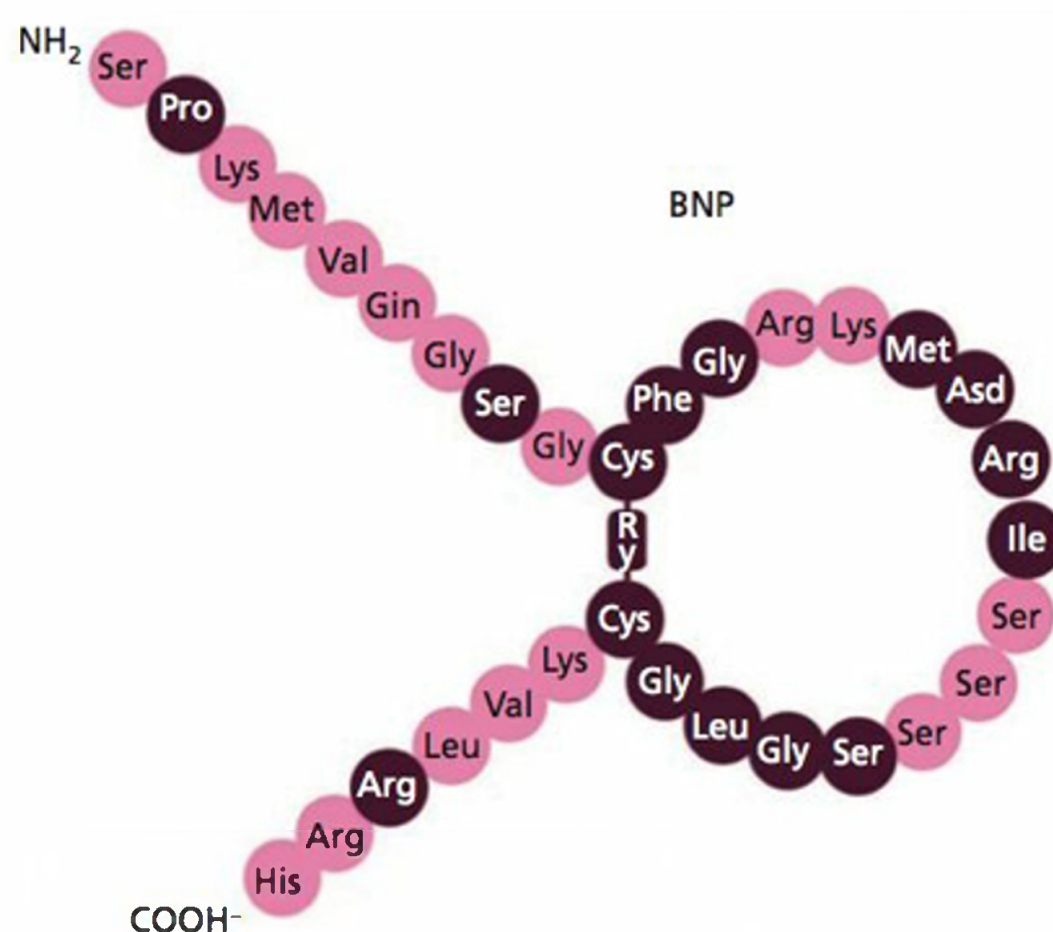


Figura 16.5 – Estrutura do BNP. Adaptado de Tavares et al.⁷.

mais comum parece ser cefaleia, seguida de hipotensão. A dose inicial de ataque indicada é de 2µg/kg e infusão posterior de adicionais 0,015 a 0,03µg/kg, segundo a II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. A meia-vida da droga é de 18min, aproximadamente, e sua eliminação se dá por diversos mecanismos.

Dessa forma, a nesiritida, mimetizando os efeitos do BNP fisiológico, consegue reduzir as pressões de enchimento ventriculares e as resistências sistêmica e vascular, ao mesmo tempo em que aumenta o débito cardíaco. Apesar de ainda carente de diversos esclarecimentos sobre seus efeitos benéficos e colaterais, a droga tem se mostrado um fármaco promissor no tratamento sintomático da insuficiência cardíaca aguda e, talvez, na melhora da sobrevida dos pacientes.

Inotrópicos

Apesar de controverso, o uso de agentes inotrópicos positivos ainda é preconizado para o tratamento da insuficiência cardíaca aguda, principalmente como terapia de curta duração em pacientes com rápida deterioração hemodinâmica. O alvo da terapia com inotrópicos consiste em restituir a habilidade do miocárdio de manter débito cardíaco adequado e compatível com a demanda da circulação periférica e reduzir a pressão de enchimento ventricular por meio da otimização da contratilidade miocárdica, bem como aliviar os sintomas associados à congestão. Entretanto, diversos estudos sugerem a associação da terapia com inotrópicos ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, que se deve, principalmente, à ocorrência de taquiarritmias,

ao aumento do consumo miocárdico de oxigênio e à hipotensão exacerbada. A terapia atualmente empregada conta com fármacos que aumentam a contratilidade cardíaca por diversos mecanismos celulares, tais quais os agonistas β -adrenérgicos (dobutamina), os inibidores da fosfodiesterase III (milrinona) e os sensibilizadores de cálcio (levosimendana).

Dobutamina

É um dos agentes inotrópicos intravenosos mais comumente utilizados no manejo da insuficiência cardíaca aguda. Trata-se de uma droga simpatomimética sintética, com ação predominantemente β_1 -agonista. Mediante estímulo de receptores β -adrenérgicos, a dobutamina é responsável pelo aumento da contratilidade cardíaca, uma vez que há maior produção de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico por intermédio da enzima adenilciclase, com consequente aumento dos níveis intracelulares de cálcio.

Durante infusão prolongada, a dobutamina apresenta perda do seu efeito hemodinâmico, possivelmente pela diminuição da atividade dos receptores adrenérgicos, efeito também conhecido com *down regulation* dos receptores. Possui vida-média de 2min, seu início de ação é rápido e a sua excreção é renal.

A droga é utilizada com o objetivo de melhorar a função ventricular e o desempenho cardíaco nos pacientes cuja disfunção ventricular acarreta diminuição no volume sistólico e no débito cardíaco, como na insuficiência cardíaca aguda. Em contrapartida, a estimulação dos β -receptores pode provocar leve queda da pressão arterial (PA) por vasodilatação periférica, bem como acarretar o aumento da velocidade de condução atrioventricular, o que limita seu uso na vigência de *flutter* ou fibrilação atrial.

A dobutamina está disponível sob a forma de cloridrato de dobutamina, em ampolas de 20mL, com 250mg da droga. Deve-se diluir uma ampola (250mg) em 230mL de solução, excluindo-se as soluções alcalinas, e a concentração final será de 1mg/mL. Sua utilização é sempre diluída, por via intravenosa, em infusão contínua, nas doses de 3 a 15mg/kg/min, que deverão ser individualizadas para cada paciente de acordo com o efeito hemodinâmico que se deseja alcançar. A ação tem início, em média, com 2min, e o efeito máximo é obtido com 10min.

Dentre os efeitos colaterais da dobutamina, podem-se listar arritmias, dores de cabeça, ansiedade, tremores e aumentos ou reduções excessivas da PA.

Milrinona

É um inibidor da isoenzima fosfodiesterase III, que é responsável pela degradação do AMP cíclico. A ação da milrinona, impedindo a degradação do AMP cíclico, leva

ao aumento da concentração de AMP cíclico na célula miocárdica, promovendo maior liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, potencializando a contratilidade cardíaca. Já na musculatura lisa vascular, o aumento de AMP cíclico promove relaxamento das fibras e, com isso, vasodilatação periférica.

A meia-vida da milrinona é longa, em torno de 4 a 6h, e sua via de eliminação é renal.

A administração dessa classe de medicamento baseia-se no rápido alívio dos sintomas, via resolução da congestão, e manutenção ou restauração da perfusão de órgãos-alvo. A milrinona é indicada como droga de escolha para pacientes descompensados com fração de ejeção muito comprometida e sinais de hipoperfusão.

Os inotrópicos, em geral, são utilizados em pacientes mais graves e com cautela, em razão de seus efeitos colaterais. Assim, alguns aspectos são observados durante a escolha terapêutica adequada; em virtude de seu efeito importante como vasodilatador, a milrinona é opção de tratamento em pacientes que apresentam pressões de enchimento elevadas, como aqueles com pressão de artéria pulmonar elevada. Por outro lado, tal propriedade da milrinona é também contraindicada a pacientes hipotensos ou com tendência a hipotensão. Quando a contraindicação é relativa, tem-se como alternativa, para evitar ou retardar a hipotensão, administrar a droga em doses baixas. Pacientes em terapia com β -bloqueadores que necessitem de inotrópicos são candidatos ao uso de milrinona, pois ela não interfere nas funções dos receptores β -adrenérgicos, podendo ser utilizada simultaneamente aos β -bloqueadores.

A utilização da milrinona é cautelosa e criteriosa, por causa de questionamentos a respeito de sua eficácia e segurança; o aumento da demanda miocárdica de oxigênio, podendo promover isquemia, arritmias atriais e ventriculares e toxicidade, são alguns exemplos de efeitos indesejáveis da droga, quando utilizada em longo prazo. Vários são os estudos realizados que visam estabelecer a real eficácia da droga diante de seus efeitos. No estudo *OPTIME – CHF*, avaliou-se se o uso de terapia inotrópica, no caso a milrinona, aceleraria a resolução do quadro agudo do paciente que, aparentemente, não teria indicação de uso de inotrópicos. Nos resultados, observou-se que não houve modificação no tempo de hospitalização e o grupo randomizado para uso de milrinona apresentou maiores efeitos adversos, como *flutter* atrial e hipotensão. Assim, conclui-se que a terapia com inotrópicos não traria benefícios para essa população. Além disso, infere-se que o uso de inotrópicos, em longo prazo, apresente maiores riscos à saúde do paciente.

A milrinona é administrada em doses entre 12,5 e 25 μ g/kg/min.

Levosimendana

É um agente inotrópico novo, cujo efeito se dá mediante sensibilização do cálcio. A levosimendana é uma molécula de piridazinona-dinitril, cuja ação inotrópica baseia-se na estabilização da alteração conformacional que ocorre com a troponina C após sua ligação com o cálcio; com isso, há melhora na contratilidade cardíaca, sem aumentar a ciclagem das pontes cruzadas de actina-miosina ou elevar o consumo de trifosfato de adenosina (ATP). Além disso, a levosimendana é potente indutor da abertura dos canais de potássio ATP-sensíveis, promovendo efeito vasodilatador, com redução da resistência periférica. Embora outros fármacos de sua classe, em doses terapêuticas, apresentem ação inibidora da fosfodiesterase, com aumento indesejável e deletério do AMP cíclico, a levosimendana só apresenta essa função quando em altas doses.

A droga eleva, de modo importante, a velocidade de fluxo diastólico na vasculatura coronária, com aumento da concentração de oxigênio venoso coronário, via redução da resistência vascular. Sua ação vasodilatadora também permite redução da pressão na artéria e nos capilares pulmonares.

Estudos recentes sugerem que a levosimendana exerça efeito protetor nas células cardíacas contra apoptose, em razão de sua ação redutora de moléculas sinalizadoras de apoptose e citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea.

A levosimendana apresenta meia-vida de aproximadamente 1h e dois metabólitos principais: OR-1855 e uma forma acetilada, OR-1896. O OR-1896 é metabolicamente ativo, com funções similares às da levosimendana, e sua meia-vida de eliminação alcança aproximadamente 80h, permitindo efeito prolongado.

A levosimendana é administrada em uma dose inicial de ataque de 6 a 24µg/kg em 10min, seguida de infusão de 0,05 a 2µg/kg/min durante 24h. A dose de ataque deve ser evitada em pacientes hipotensos, especialmente naqueles cuja pressão sistólica seja menor que 90mmHg.

Os efeitos adversos da levosimendana parecem estar relacionados às suas propriedades vasodilatadoras: cefaleia, hipotensão (na vigência de altas doses, especialmente o *bolus* de ataque) e hipocalcemia discreta.

SUMÁRIO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA

A constante avaliação do paciente com insuficiência cardíaca aguda é indispensável para a conduta a ser adotada pelo intensivista. Para avaliar se há melhora no tratamento, são observados índices como PAS e débito urinário.

Após entender os mecanismos de cada droga, fica mais fácil correlacionar o uso de cada classe medicamentosa com a apresentação clínica do paciente. A Figura 16.6 mostra, de forma simplificada, a conduta medicamentosa segundo a classificação baseada nos níveis de PAS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda há muito o que se aprender sobre o manejo do paciente crítico na insuficiência cardíaca aguda. Muitos estudos têm sido realizados sobre os medicamentos já existentes e também sobre as novas terapias medicamen-

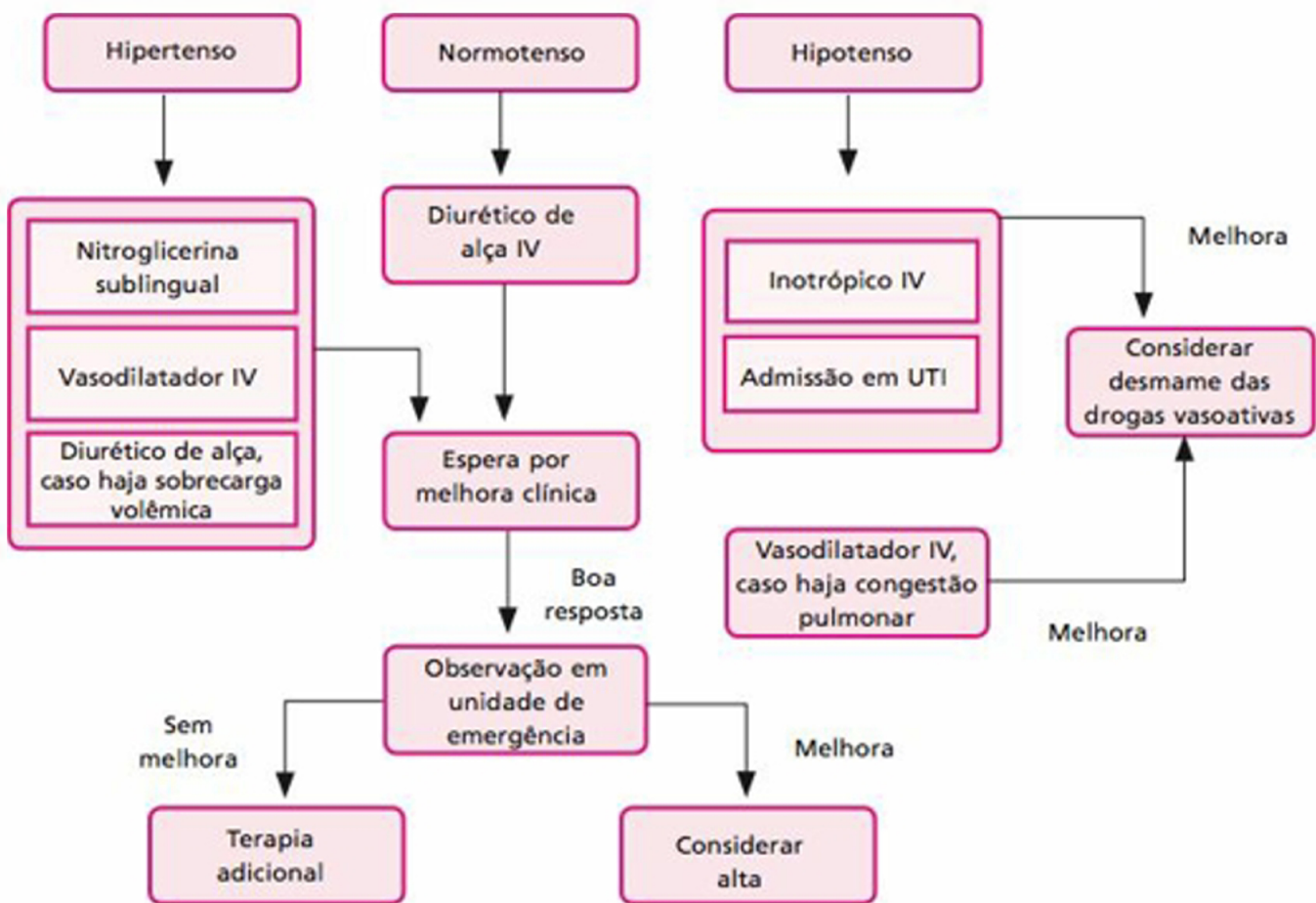


Figura 16.6 – Conduta terapêutica segundo níveis de PAS⁸.

tosas. A busca de novas drogas procura resolver os problemas, em parte discutidos neste capítulo: a limitação de dosagem e os efeitos colaterais da terapia-padrão.

A busca da melhora a curto e a longo prazo é a meta da nova farmacologia que surge na área da insuficiência cardíaca aguda. Apesar disso, o que se sugere, pelos altos índices de mortalidade, é que os médicos ainda apresentam grande déficit de conhecimento no tratamento-padrão da doença. Assim, é imprescindível que, além do novo arsenal medicamentoso que começa a surgir, os médicos tenham conhecimento do que fazer ao se depararem com um paciente crítico descompensado no plantão de UTI ou mesmo na emergência.

REFERÊNCIAS

- MONTERA, M. W.; ALMEIDA, D. R.; TINOCO, E. M. et al. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2009.
- DICKSTEIN, A.; COHEN-SOLAL, G.; FILIPPATOS, J. J. V. et al. European Society Of Cardiology Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Acute And Chronic Heart Failure. *European Heart J.*, v. 29, p. 2388-2442, 2008.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology*. 11. ed. Saunders/Elsevier, 2005. 1104p.
- LIBBY, P.; BONOW, R. O.; MANN, D. L. et al. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8. ed. St. Louis: WB Saunders, 2007. 2304p.
- WANG, D. J.; GOTTLIEB, S. S. Diuretics: still the mainstay of treatment. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9. ed. Nova York: McGraw-Hill, 1996.
- KIRK, J. D.; COSTANZA, M. R. Managing patients with acute decompensated heart failure. *Clin. Courier*, v. 23, n. 56, p. 1-14, 2006.
- TAVARES, M.; REZLAN, E.; VOSTROKNOUTOVA, I. et al. New pharmacologic therapies for acute heart failure. *Crit. Care Med.*, v. 36, n. 1, p. S112-S120, 2008.
- KIRK J. D.; PARISSIS, J. T.; FILIPPATOS, G. Pharmacologic stabilization and management of acute heart failure syndromes in the emergency department. *Heart Fail. Clin.*, v. 5, n. 1, p. 43-54, 2009.
- DAR, O.; COWIE, M. R. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit. Care Med.*, v. 36, n. 1, p. S3-S8, 2008.
- ELKAYAM, U.; JANMOHAMED, M.; HABIB, M. et al. Vasodilators in the management of acute heart failure. *Crit. Care Med.*, v. 36, n. 1, p. S95-S105, 2008.
- ELLISON, D. H. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 23, p. 623-643, 1994.
- GHEORGHIADE, M.; ABRAHAM, W. T.; ALBERT, N. M. et al. systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*, v. 296, n. 18, p. 2217-2226, 2006.
- JACKSON, E. K. Diuretics. In: - GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9. ed. Nova York - :McGraw-Hill, 1996.
- LOURENÇO, C.; TEIXEIRA, R.; ANTÔNIO, N. et al. Impacto da função renal na mortalidade e incidência de eventos cardiovasculares adversos *major* em doentes com síndromes coronárias agudas. *Rev. Port. Cardiol.*, v. 29, n. 1, p. 1331-1352, 2010.
- NEUENSCHWANDER, II J. F.; RAGAVENDRA, R. B. Acute decompensated heart failure. *Crit. Care Clin.*, v. 23, p. 737-758, 2007.
- OMLAND, T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit. Care Med.*, v. 36, n. 1, p. S17-S27, 2008.
- OSTINI, F. M. et al. O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 31, p. 400-411, 1998.
- PALAZZUOLI, A.; GALLOTTA, M.; QUATRINI, I. et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc. Health Risk Manag.*, v. 2010, p. 411-418, 2010.
- PARISSIS, J. T.; FARMAKIS, D.; NIEMINEN, M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. *Heart Fail Rev.*, v. 12, p. 149-156, 2007.
- PETERSEN, J. W.; FELKER, G. M. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit. Care Med.*, v. 36, n. 1, p. S106-S111, 2008.
- PFISTERER, M.; BUSER, P.; RICKLI, H. et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy the trial of intensified vs standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*, v. 301, n. 4, p. 383-392, 2009.
- RUSKOAHO, H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr. Rev.*, v. 24, n. 3, p. 341-356, 2003.
- SHIN, D. et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am. J. Cardiol.*, p. 4A-23A, 2007.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 654-656.
- TACHIBANA, H.; JIE-CHENG, H.; UKAI, T. et al. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 288, p. H914-H922, 2005.
- TAVARES, M.; REZLAN, E.; VOSTROKNOUTOVA, I. et al. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 122, p. 1975-1996, 2010.
- TEERLINK, J.R. et al. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail. Rev.*, v. 14, p. 243-253, 2009.
- VILAS-BOAS, F.; FOLLATH, F. Tratamento atual da insuficiência cardíaca descompensada. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 87, n. 3, p. 369-377, 2006.
- WOLFGANG, T.; STRANZ, C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*, v. 104, p. 556-569, 2006.
- YOSHITANI, K.; SATO, Y. Prediction of acute heart failure decompensation. *Circ. J.*, v. 75, n. 1, p. 55-56, 2010.
- YUNG, L.; GUIMARÃES, H. P. Insuficiência Cardíaca Congestiva. In: FALCÃO, L. F. R.; GUIMARÃES, H. P.; AMARAL, J. L. G. *Medicina Intensiva Para Dor*. São Paulo: Atheneu.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ABRAHAM, W. T.; TRUPP, R. J.; JARJOURA, D. Nesiritide in acute decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Clin. Cardiol.*, v. 33, n. 8, p. 484-489, 2010.
- ARCHAN, S.; WOLFGANG, T. Levosimendan: current status and future prospects, *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 21, p. 78-84, 2008.
- BUENO, L. O. Indicações de Internação em Unidade de Terapia Intensiva. In: FALCÃO, L. F. R.; GUIMARÃES, H. P.; AMARAL, J. L. G. *Medicina Intensiva para Dor*. São Paulo: Atheneu.
- CHRYSOHOOU, C.; PITSAVOS, C.; AGGELOPOULOS, P. et al. Brain natriuretic peptide mediates the effect of creatinine clearance on development of left ventricular systolic dysfunction in patients with acute coronary syndrome. *Hellenic J. Cardiol.*, v. 51, p. 413-420, 2010.
- COLUCCI, W. S. Treatment of acute decompensated heart failure. @2010 UpToDate. www.uptodate.com. Software 18.1: 2010.
- COTTER, G.; FELKER, G. M.; ADAMS K. F. et al. The pathophysiology of acute heart failure—is it all about fluid accumulation?. *Am. Heart J.*, v. 155, n. 1, p. 9-18, 2008.

Agentes Antiarrítmicos

Ricardo José dos Santos Elias

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O uso de agentes antiarrítmicos em terapia intensiva é bastante comum. É verdade que, atualmente, o arsenal disponível no que se refere à eficácia, tolerância e segurança é bem reduzido. Não podemos esquecer que, em muitos momentos, a compensação do mecanismo patológico de base é o procedimento mais eficaz e, algumas vezes, o único procedimento necessário para o controle de determinada arritmia.

Além disso, o tratamento de emergência de arritmias graves e potencialmente fatais costuma ser efetuado por meios físicos (por exemplo, marca-passo, cardioversão elétrica por meio de aplicação de choque de corrente direta no tórax ou de dispositivo implantado) mais que por meios farmacológicos.

Devemos atentar também para o poder arritmogênico intrínseco dos agentes antiarrítmicos, em particular o prolongamento do QTc com agentes IA, IC e III.

O objetivo deste capítulo é simplificar ao máximo o entendimento dos mecanismos básicos geradores das arritmias e as possíveis medidas de combate, além de apresentar uma avaliação geral das drogas disponíveis e as perspectivas futuras.

NOÇÕES DE ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA

Propriedades fundamentais do coração

As propriedades fundamentais do coração são:

- **Automatismo:** cronotropismo; capacidade de gerar seu próprio impulso elétrico, independentemente de

inervação e fatores extrínsecos. Cabe à região do nó sinusal a produção de impulsos ritmados que permitem o batimento cardíaco.

- **Condutibilidade:** dromotropismo; as células são conectadas por discos intercalares que apresentam junções do tipo GAP. Uma vez deflagrado o potencial de ação, o coração bate.
- **Excitabilidade:** refratariedade; o ritmo cardíaco pode ser alterado, dependendo da condição do indivíduo.
- **Contratilidade:** inotropismo; íons cálcio podem alterar a contratilidade.
- **Regiões marca-passo:** nó sinusal e nó atrioventricular.

Existem dois tipos de células no coração: as *automáticas*, que se autodespolarizam durante a fase 4 do potencial de ação, presentes nos nós sinusal e atrioventricular e nas fibras de Purkinje, e as *não automáticas*, presentes em todo o restante do coração, que não são capazes de gerar impulso elétrico em condições normais, mas eventualmente o fazem, gerando arritmias.

As células P sinusais apresentam capacidade intrínseca de disparo que varia de 60 a 80/min. O nó atrioventricular o faz com uma frequência de 40 a 60/min. As fibras de Purkinje apresentam capacidade de disparar 20 a 40 vezes por minuto. Na prática, o nó sinusal (por meio de suas células P) é quem comanda a despolarização do coração. Todo o tecido restante, embora apresente automatismo latente, funciona como mero condutor do impulso elétrico sinusal.

As câmaras cardíacas se contraem de modo coordenado, bombeando o sangue pelas vias de saída. A coordenação da contração é efetuada pelo sistema de condução especializado. O ritmo sinusal, que é fisiológico, caracteriza-se por impulsos que se originam no nó sinusal e são conduzidos, em sequência, através dos átrios, do nó atrioventricular, do feixe de His, das fibras de Purkinje e dos ventrículos.

As células cardíacas devem sua excitabilidade a canais sensíveis à voltagem na membrana plasmática, que são seletivos para diversos íons (sódio, potássio e cálcio).

As características eletrofisiológicas do músculo cardíaco, que o distinguem de outros tecidos excitáveis, incluem:

- Ritmo intrínseco, espontâneo, gerado normalmente pelo nó sinusal, isto é, a atividade de marca-passo.
- Ausência de corrente rápida de Na^+ nos nós sinoatrial e atrioventricular, onde a corrente lenta de Ca^{2+} para o interior da célula é responsável pelo desencadeamento e pela propagação do potencial de ação.
- Longa duração do potencial de ação (DPA) e período refratário prolongado.
- Grande influxo de Ca^{2+} durante o platô do potencial de ação.

Podemos considerar que existem no coração dois tipos de tecidos: os de *resposta rápida*, presentes em todo o coração, e os de *resposta lenta*, que correspondem apenas aos dois marca-passos, o nó sinusal e o nó atrioventricular.

Ativação elétrica do coração e resposta contrátil do miocárdio

A ativação (ou despolarização) cardíaca é coordenada, isto é, busca assegurar a maior eficiência contrátil. O processo tem início no nó sinusal e o potencial de ação deflagrado se espalha rapidamente pelos átrios, desencadeando a contração, com consequente enchimento diastólico dos ventrículos.

O alentecimento da condução da frente de despolarização no nó atrioventricular é etapa essencial, pois permite o completo esvaziamento dos átrios antes da contração ventricular.

Ultrapassando o nó atrioventricular, a onda desce rapidamente pelos ramos direito e esquerdo do sistema de Purkinje e acaba por atingir a superfície endocárdica dos ventrículos. É necessária a despolarização sequencial dos ventrículos para a harmonização de uma contração inicial da via de entrada, com a subsequente contração da via de saída das câmaras ventriculares.

Diversas propriedades do coração são imprescindíveis para o bom funcionamento mecânico do órgão. Em primeiro lugar, os ventrículos comportam-se como sincícios: suas células são ligadas por junções de baixa resistência. Portanto, a onda que chega a determinada célula rapidamente se propaga às células adjacentes, seja nos átrios, seja nos ventrículos. Uma segunda propriedade essencial é o automatismo latente. No entanto, como

abordado anteriormente, são as células P sinusais que funcionam como marca-passo, cabendo ao nó atrioventricular e ao sistema de Purkinje apenas a condução, em condições de normalidade. A terceira e a quarta propriedade das células cardíacas são a velocidade de condução de célula a célula e a duração da refratariedade depois da excitação. O tempo necessário para que o potencial de ação seja conduzido, por exemplo, pelo sistema de Purkinje e pela massa ventricular é de, aproximadamente, 0,06s. A duração da refratariedade, contudo, é de 0,3s. Logo, as cavidades ventriculares são refratárias durante a sístole: a possibilidade de nova estimulação de determinado setor ventricular por outro é eliminada por certa combinação – a de rápida condução mais a de prolongado período refratário.

Os episódios de isquemia miocárdica, estiramento mecânico, intensa estimulação nervosa ou ainda infecção são capazes de alterar uma ou mais dessas propriedades essenciais e provocar atividade arritmica. Certas lesões isquêmicas nos átrios ou nos ventrículos, por exemplo, podem gerar impulsos em uma frequência superior ao nódulo sinusal, causando assim taquicardia ou criando múltiplos focos ectópicos capazes de determinar taquicardias de frequência elevada, como *flutter* ou fibrilação. Os marca-passos ectópicos surgem, vez por outra, no nó atrioventricular, no feixe de His ou no sistema de Purkinje. As células modificadas de átrios e de ventrículos podem transformar-se em marca-passos aberrantes. Alterações da condução ou da duração da refratariedade são causas de arritmias ao heterogeneizar essas características. O período refratário, por exemplo, pode sofrer encurtamento em uma região lesada do músculo cardíaco, determinando recuperação mais rápida que no tecido normal. Nessa situação, a onda de ativação torna a entrar na região lesada, redespolarizando-a e tornando a sair, continuamente, criando taquicardias por reentrada ou taquiarritmias de alta frequência.

Bases iônicas do potencial de ação no coração

Potencial de ação do miocárdio atrial, miocárdio ventricular e fibras de Purkinje

Fase 0

A principal corrente despolarizante responsável pela fase 0 é a corrente de Na^+ (I_{Na^+}) dependente de voltagem. Ela é ativada quando a membrana é despolarizada de -90mV

até o nível limiar (-60mV), promovendo rápido e maciço influxo de Na^+ . Esse influxo, por sua vez, vai promover despolarização adicional e, por conseguinte, mais influxo de Na^+ , e assim por diante, no processo de retroalimentação positiva, resultando em grande e rápida despolarização, característica da fase 0 desses tecidos. Essa corrente é fundamental para a propagação do potencial de ação que, nessas regiões, faz-se a grande velocidade, variando de 1 a 5m/s . As menores velocidades ocorrem no miocárdio ventricular; as maiores, nas fibras de Purkinje.

Fase 1

A rápida e transitória repolarização que se segue à despolarização inicial está associada à abertura do canal de potássio transiente de efluxo (I_{to1}) ativado por despolarização. Esse canal apresenta cinética de ativação e inativação muito rápida, o que explica a pronta instalação dessa fase de repolarização e o seu caráter transitório.

Fase 2

Durante a fase de platô, tanto as correntes despolarizantes (influxo) quanto as repolarizantes (efluxo) são pequenas e de amplitude praticamente igual. Assim, o fluxo efetivo de carga durante essa fase é muito pequeno, razão pela qual o potencial transmembrana permanece relativamente estável, próximo a 0mV durante cerca de $100/200\text{ms}$. Vários são os fatores responsáveis por esse fenômeno. O canal de Ca^{2+} do tipo L, que também depende de voltagem, é ativado nessa fase à medida que o potencial de membrana torna-se mais positivo que -40mV . Dessa forma, uma corrente afluyente de Ca^{2+} contribui para a fase 2. A condutância a favorecer a corrente defluente de K^+ (para fora da célula) sofre uma redução na fase 2 e se retifica.

A entrada do K^+ na célula é mais facilitada que a saída, já que I_{k1} (retificadora de influxo) se fecha quase instantaneamente com a despolarização da fase 0.

A bomba de sódio/potássio, pela sua estequiometria (dois íons K^+ para dentro e três íons Na^+ para fora da célula), é eletrogênica no coração, carregando corrente repolarizante de baixa amplitude durante todo o ciclo cardíaco. Seus efeitos são mais pronunciados durante os dois períodos em que a intensidade das demais correntes é relativamente baixa, ou seja, durante o repouso e o platô.

A corrente I_{k} (retificação retardada), por sua lenta ativação, é também pequena durante o platô. Por fim, como a ativação de I_{to} , embora rápida, não é completa, apresentando um componente de inativação relativamente lento (I_{to2}), ela pode contribuir para o platô, sendo também importante na determinação da DPA.

Fase 3

A fase de repolarização rápida final caracteriza-se pela predominância de correntes de efluxo, já que na fase 3 as correntes de influxo presentes durante o platô diminuíram completamente. A principal corrente associada a essa fase é a ativação do canal de K^+ retificador retardado (I_{k}), com seus três componentes, I_{kr} , I_{ks} e I_{kur} , ativados de forma lenta, rápida e ultrarrápida, respectivamente. Esse evento é incrementado por outra corrente de K^+ que é ativada pelas concentrações intracelulares elevadas de Ca^{2+} durante o platô e, às vezes, também por outras correntes de K^+ , incluindo uma corrente através dos canais ativados pela acetilcolina $I_{\text{k(Ach)}}$ e outra ativada pelo ácido araquidônico, que é liberado em condições patológicas. Devemos lembrar que duas dessas importantes correntes regeneradoras não estão presentes na região ventricular: I_{kur} e $I_{\text{k(Ach)}}$. Ao final dessa fase, o potencial atinge valores de repouso próximos a -90mV .

Fase 4

A fase 4, de potencial de marca-passo, é uma despolarização gradual que ocorre durante a diástole. Normalmente, a atividade de marca-passo só é observada nos tecidos nodal e de condução. É uma combinação de correntes de entrada crescentes e de saída reduzidas. É mais rápida nas células do nó sinoatrial que, por isso, atua como marca-passo em todo o coração. As células do nó sinoatrial apresentam maior condutância para o Na^+ do que as células atriais ou ventriculares. A inativação dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem diminui gradativamente durante a diástole, resultando em uma corrente crescente de entrada de Ca^{2+} durante a diástole final. A ativação dos canais de Ca^{2+} do tipo T, no final da diástole, contribui para a atividade marca-passo do nó sinoatrial. Além disso, o potencial negativo da membrana no início da diástole ativa um canal de cátions que é permeável ao Na^+ e ao K^+ , originando outra corrente de entrada denominada I_{f} . As correntes de saída, dependentes de voltagem e tempo, também colaboram na gênese da fase 4, já que a corrente retificadora tardia (I_{k}), que é ativada durante o potencial de ação, é desligada pelo potencial negativo no início da diástole.

Potencial de ação lento

Nas células dos nós sinusal e atrioventricular, a principal corrente despolarizante, responsável pela fase 0, é a corrente de Ca^{2+} do tipo L (I_{CaL}), que se caracteriza por uma ativação mais lenta e densidade de corrente bem inferior à de I_{Na} . Dessa forma, resulta uma fase 0 mais lenta. Como consequência, a propagação do potencial de ação nos dois

nós é também mais lenta (cerca de 0,05m/s). O potencial de ação dessas regiões não apresenta fases 1 e 2 propriamente ditas. O que se observa é que o potencial de membrana após a fase 0 mostra uma contínua repolarização, mais lenta no início e mais rápida no final. É a corrente de K^+ retificadora retardada (I_K) a principal corrente repolarizante nessas células. Não há evidência da ocorrência de I_{K1} nem I_{to} . Contribui como corrente despolarizante durante a fase de platô a própria I_{CaL} , além da corrente carregada pelo trocador Na/Ca, de forma idêntica à que ocorre no miocárdio atrial e ventricular. O potencial de ação do tipo lento apresenta um longo período refratário, que ultrapassa a própria DPA, como consequência do maior tempo necessário para remoção da inativação do canal de Ca^{2+} do tipo L (I_{CaL}). Um fenômeno interessante relacionado a isso é a fadiga de transmissão através do nó atrioventricular, que se manifesta como um bloqueio na condução à medida que a frequência cardíaca aumenta.

Conceitos importantes

Automatismo

O automatismo corresponde à capacidade da fibra cardíaca de se autodespolarizar. É percebido nos nós sinoatrial e atrioventricular e nas fibras de Purkinje, embora na prática apenas o nó sinoatrial atue na geração de impulsos, cabendo aos outros dois serem meros condutores.

Deve-se correlacionar o automatismo sempre com a fase 4 do potencial de ação. Observar a distância entre potencial de repouso e potencial limiar, bem como a velocidade com que se alcança o potencial limiar a partir do potencial de repouso, ou seja, a velocidade da despolarização diastólica lenta (DDL) (Figs. 17.1 e 17.2).

Na Figura 17.2, a mobilização iônica foi menor. O potencial de ação anterior não atingiu o potencial de repouso completo e, portanto, não houve recuperação completa dos canais de Na^+ (responsáveis pela fase 0 nos tecidos de resposta rápida). Observe que a fase 0 (velocidade de condução) é menos íngreme e menos ampla, consequência natural desse fenômeno.

Pode-se dizer que, nos exageros de automatismo, existe diminuição do dromotropismo (condução).

Observando-se a Figura 17.3, um tecido de resposta rápida isquemiado apresenta (por alterações da bomba sódio/potássio ATPase e também das correntes repolarizantes de K^+) um potencial de repouso bem menos negativo. Na Figura 17.3, B, o potencial de repouso de $-60mV$ não atingiu o patamar para completa recuperação dos canais de Na^+ . Nesse caso, a fase 0 será gerada por uma corrente de Ca^{2+} (acima de $-60mV$) e esse tecido de resposta rápida irá se comportar como resposta lenta, ou seja, com velocidade de condução reduzida e baixa margem de segurança.

Existem tecidos de resposta lenta em três locais: nos nós sinoatrial e atrioventricular e nos tecidos de resposta rápida lesados.

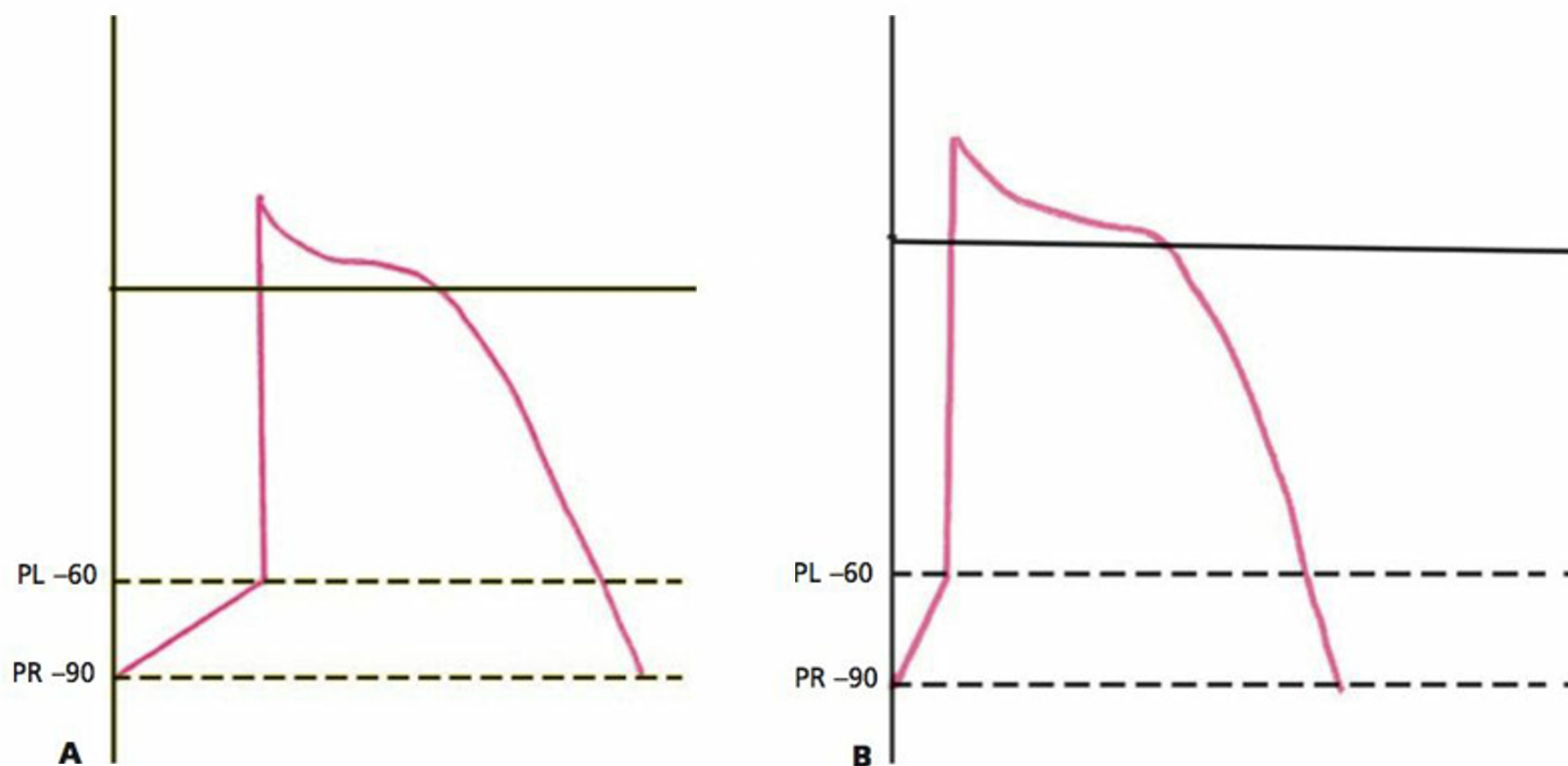


Figura 17.1 – Célula B mais automática que célula A, porque a DDL foi maior. A rampa é mais íngreme. PL = potencial limiar; PR = potencial de repouso.

978-85-7288-950-6

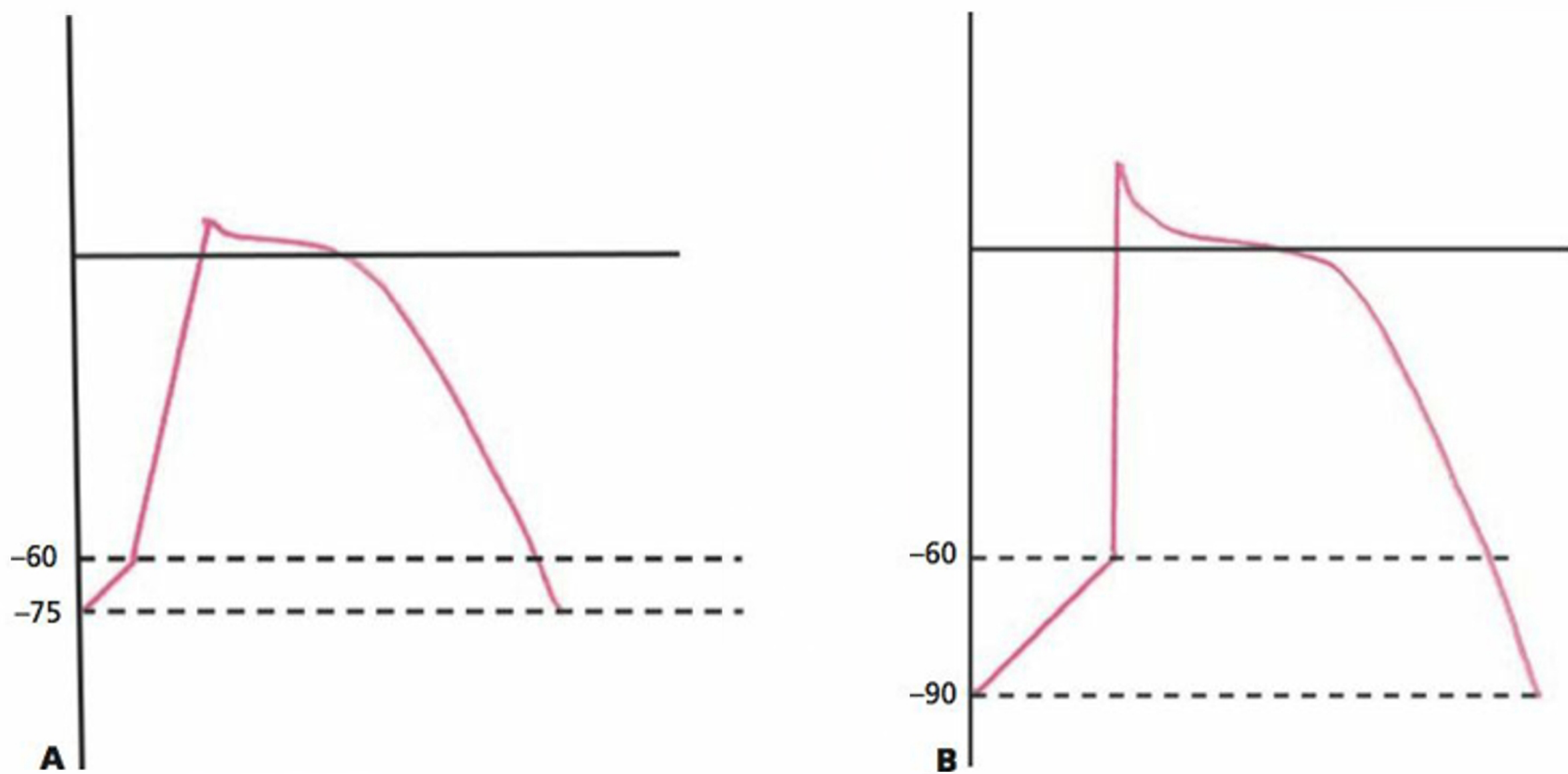


Figura 17.2 – Célula A mais automática que célula B, porque a distância entre potencial de repouso e potencial limiar é menor.

978-85-7288-950-6

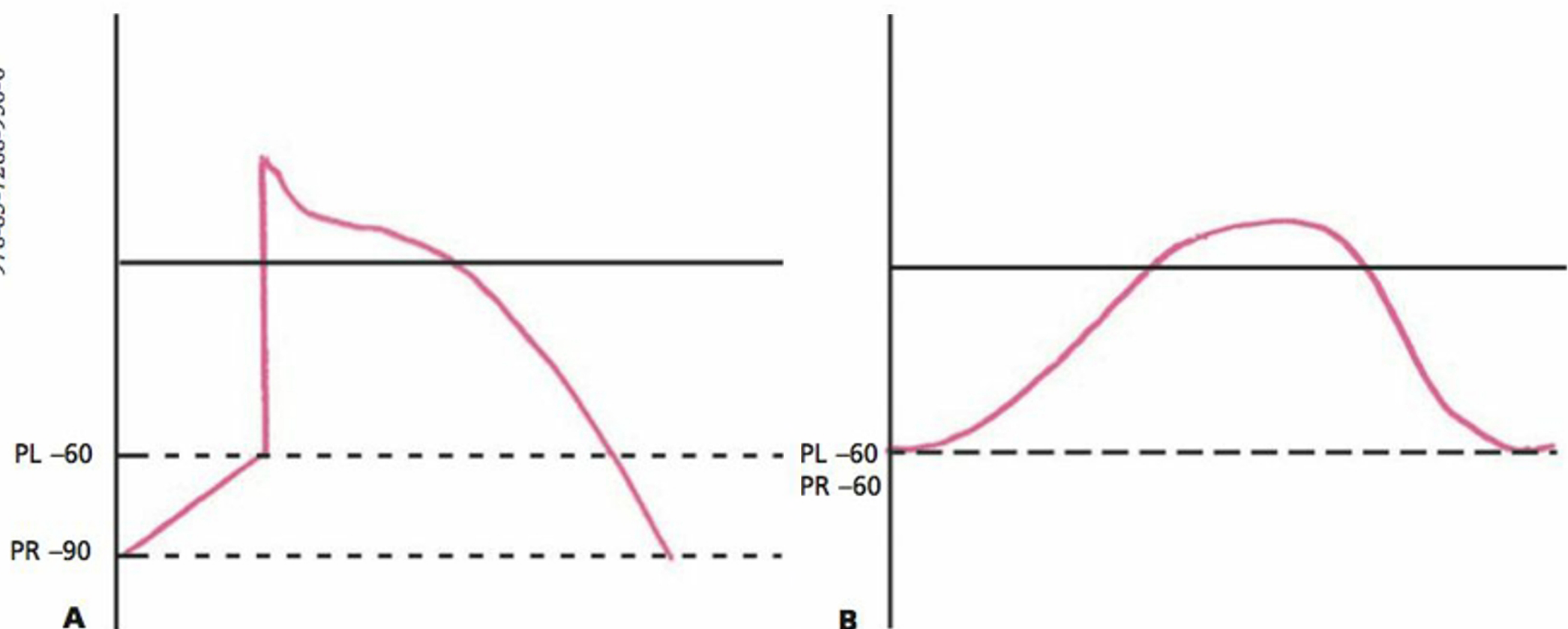


Figura 17.3 – A célula A apresenta automatismo normal e corresponde a um gráfico de potencial de ação típico de uma fibra de Purkinje, que é um tecido de resposta rápida. A célula B corresponde a uma fibra de Purkinje lesada, que apresenta potencial de repouso (PR) de -60 , ficando, dessa forma, mais automática, porém com dromotropismo comprometido. PL = potencial limiar.

Velocidade de condução e fase 0

A velocidade de ascensão da fase 0 é função da disponibilidade de canais de Na^+ , passíveis de ativação. Quando, experimentalmente, aplicamos estímulos elétricos à célula cardíaca em diversos momentos durante a fase 3 de recuperação, a velocidade de ascensão da fase 0 desse potencial será menor quando o estímulo for aplicado em torno de -55 a -60mV e maior se os estímulos forem

aplicados em fase mais negativa, sendo máximo depois da plena recuperação da célula, quando o potencial de repouso é de -90mV .

A velocidade de condução entre as células cardíacas é função dessa velocidade de ascensão da fase 0 em cada célula. É necessário um período limitado para que cada célula se despolarize a ponto de transmitir a onda de ativação à célula seguinte. Logo, a velocidade de condução pelo tecido cardíaco reflete a superposição das velocidades de ascensão

da fase 0 de todas as células desse tecido. Portanto, a disponibilidade de canais de Na^+ determina não só a velocidade da fase 0 como também a velocidade de condução. A agressão isquêmica, a hiperpotassemia, a infecção e outros processos patológicos podem tornar o potencial de repouso ainda menos negativo nos tecidos de resposta rápida. A recuperação da função dos canais de Na^+ requer o retorno do potencial de repouso ao valor normal de -90mV , ao passo que sua recuperação parcial em células de tecido lesado faz diminuir a velocidade de condução na região. O tecido miocárdico normal conduz com velocidade de $0,5$ a 5m/s ; o tecido comprometido chega a conduzir com velocidades inferiores a $0,1\text{m/s}$. Certos agentes antiarrítmicos, ao se coligarem aos canais de Na^+ , inativando-os, reduzem o número de canais disponíveis durante a fase 0 e, assim, deprimem a velocidade de condução pelo tecido.

A disponibilidade de canais de Na^+ influencia não apenas a velocidade de ascensão, mas também a amplitude da fase 0. A amplitude determina a velocidade de condução da onda de ativação pelo miocárdio. Quando é inferior a 55mV , passa a exibir o fenômeno do decremento e pode não emergir da região comprometida do tecido de resposta rápida. Não devemos esquecer que a fase 0 do potencial de ação nos tecidos de resposta lenta se faz à custa de canais de Ca^{2+} do tipo L dependentes de voltagem.

Duração do potencial de ação e período refratário: fases 1, 2 e 3

A reativação do canal de Na^+ ocorre durante a repolarização da fase 3, iniciando-se em aproximadamente -60mV . O miócito fica absolutamente refratário do início da fase

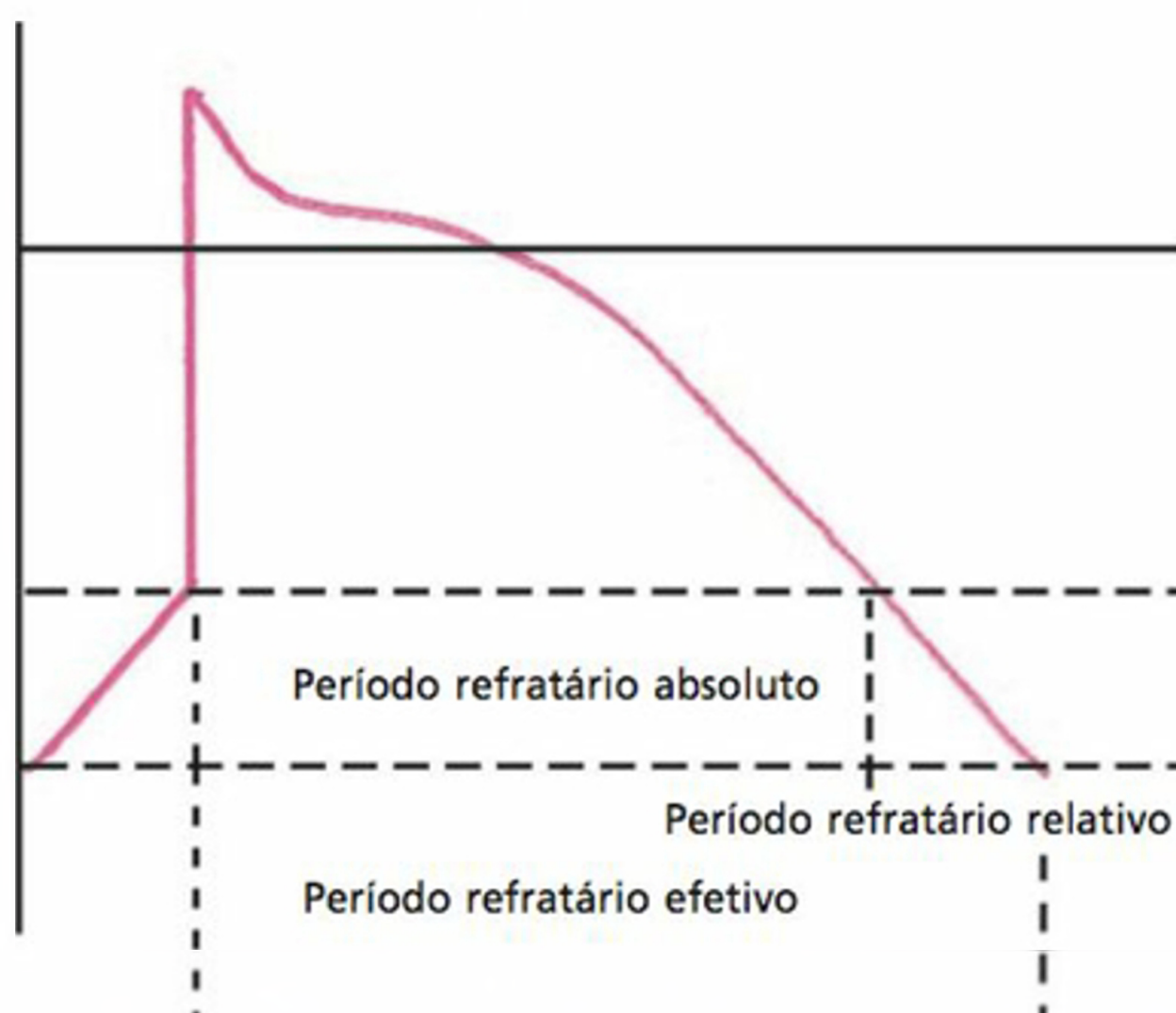


Figura 17.4 – Duração do potencial de ação e período refratário efetivo.

0 até se repolarizar a cerca de -60mV . Esse evento é chamado de período refratário absoluto (PRA). A célula permanece relativamente refratária (a não ser para potenciais de ação muito intensos) durante o restante da fase 3, quando o potencial de ação vai de -60 a -90mV . Essa relativa refratariedade se deve à falta de canais de Na^+ disponíveis para despolarização. Como a recuperação desses canais se dá em um período entre -60 e -90mV , o grau de refratariedade vai declinando. A soma dos períodos refratários, absoluto e relativo, é chamada de período refratário efetivo (PRE) (Fig. 17.4).

ARRITMIAS

Clinicamente, as arritmias são classificadas de acordo com o local de origem da anormalidade (atrial, juncional ou ventricular) e com o aumento ou redução da frequência cardíaca (taquicardia ou bradicardia, respectivamente).

Quatro fenômenos básicos estão na origem dos distúrbios do ritmo cardíaco, tanto patológicos quanto induzidos por substâncias:

- Atividade de marca-passo ectópica.
- Pós-despolarizações (atividade deflagrada).
- Reentrada.
- Bloqueio cardíaco.

As arritmias incluem as perturbações do automatismo, da condução e da refratariedade (Quadro 17.1).

Atividade de marca-passo

A geração espontânea de impulsos decorre da despolarização durante a diástole, isto é, do aumento do aclave da fase 4 que traz o potencial da membrana ao limiar de ativação. Essa despolarização diastólica caracteriza as células P do nó sinoatrial, que exibem frequência em torno de 70 a 80 ciclos de ativação por minuto. O nó atrioventricular e as fibras de Purkinje também exibem esse fenômeno, mas com frequência menor. Os músculos atrial e ventricular não o exibem, mas quando o potencial de repouso sofre redução de natureza patológica, pode

Quadro 17.1 – Perturbações do automatismo

- Sinusal
 - Aumento: taquicardia sinusal
 - Diminuição: bradicardia sinusal ou parada sinusal
- Extrassinusal
 - Aumento: atividade de marca-passo ectópica
 - Diminuição: sem importância

haver um incremento do aclave da fase 4 a ponto de acelerar a geração de impulsos em frequência superior à do nó sinoatrial. Isquemia, hiperpotassemia e outros processos patológicos produzem potencial de repouso menos negativos nos tecidos de resposta rápida, podendo levar a um aumento do aclave da fase 4. Os tecidos atrial e ventricular comprometidos, com potenciais de membrana em torno de -60mV , exibem o fenômeno de despolarização da fase 4 e a geração espontânea de impulsos.

Pós-despolarizações

Pós-despolarizações precoces

Iniciam-se durante a fase 3 do potencial de ação. A velocidade de repolarização é mais lenta que o normal, permitindo ao potencial permanecer momentaneamente estável na faixa entre -30 e -50mV . No entanto, esse potencial está acima do limiar deflagrador do potencial de ação e a membrana acaba por se despolarizar mais uma vez. Múltiplos potenciais de ação também podem ser gerados por esse mecanismo (Fig. 17.5). Acredita-se que um dos requisitos para sua instalação seja a diminuição da velocidade de repolarização durante a fase 3, que seria explicada por redução da corrente iônica defluente de K^+ (I_K), sobretudo o componente rápido (I_{K_r}), ou por aumento da corrente afluyente de Na^+ , Ca^{2+} ou ambos. Algumas condições clínicas associadas às pós-despolarizações precoces são elevada concentração de catecolaminas, hipóxia, hipercapnia, estiramento mecânico, etc.

Pós-despolarizações tardias

Normalmente, as células que não possuem atividade de marca-passo não sofrem despolarização diastólica e per-

manecem quiescentes se não forem excitadas pela chegada de um impulso oriundo de outras partes do tecido cardíaco. Entretanto, em determinadas circunstâncias, ocorre o fenômeno da pós-despolarização tardia, que pode resultar em disparo repetido que não depende da chegada de um impulso de outro local (Fig. 17.6). Ela ocorre após um potencial de ação se houver aumento excessivo do Ca^{2+} intracelular. É acentuada se a concentração extracelular de Ca^{2+} (quantidade de Ca^{2+} que penetra na célula durante o platô) estiver elevada e também por certos agentes que aumentam a mobilização intracelular de Ca^{2+} , como digitálicos, dobutamina e milrinona. Acredita-se que a elevação do Ca^{2+} intracelular ative uma troca $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Esse mecanismo transfere um íon Ca^{2+} para fora da célula em troca da entrada de três íons Na^+ . Além disso, o Ca^{2+} é capaz de abrir canais de cátions não seletivos na membrana plasmática, permitindo a entrada de Na^+ e de outros íons.

Reentrada

Para que ocorra a reentrada, é necessário que exista heterogeneidade da velocidade de condução e do período refratário. Nos ventrículos, por exemplo, esse fenômeno não ocorre quando a condução se completa em $0,06\text{s}$ e quando a massa ventricular permanece refratária por $0,3\text{s}$. Entretanto, se esse tecido é submetido a uma lesão isquêmica e passa a repousar em patamares menos negativos, a velocidade de condução será, como já explicado, bastante reduzida, de 5 para $0,1\text{m/s}$, criando uma condição favorável para a instalação desse fenômeno. Nessa situação, a onda de ativação trafegaria lentamente pela região lesada e, então, sairia para reestimular o tecido circundante normal, já recuperado, não mais refratário. Então, é clássica a presença de um bloqueio unidirecional que poderia ser causado, por exemplo, por uma alteração

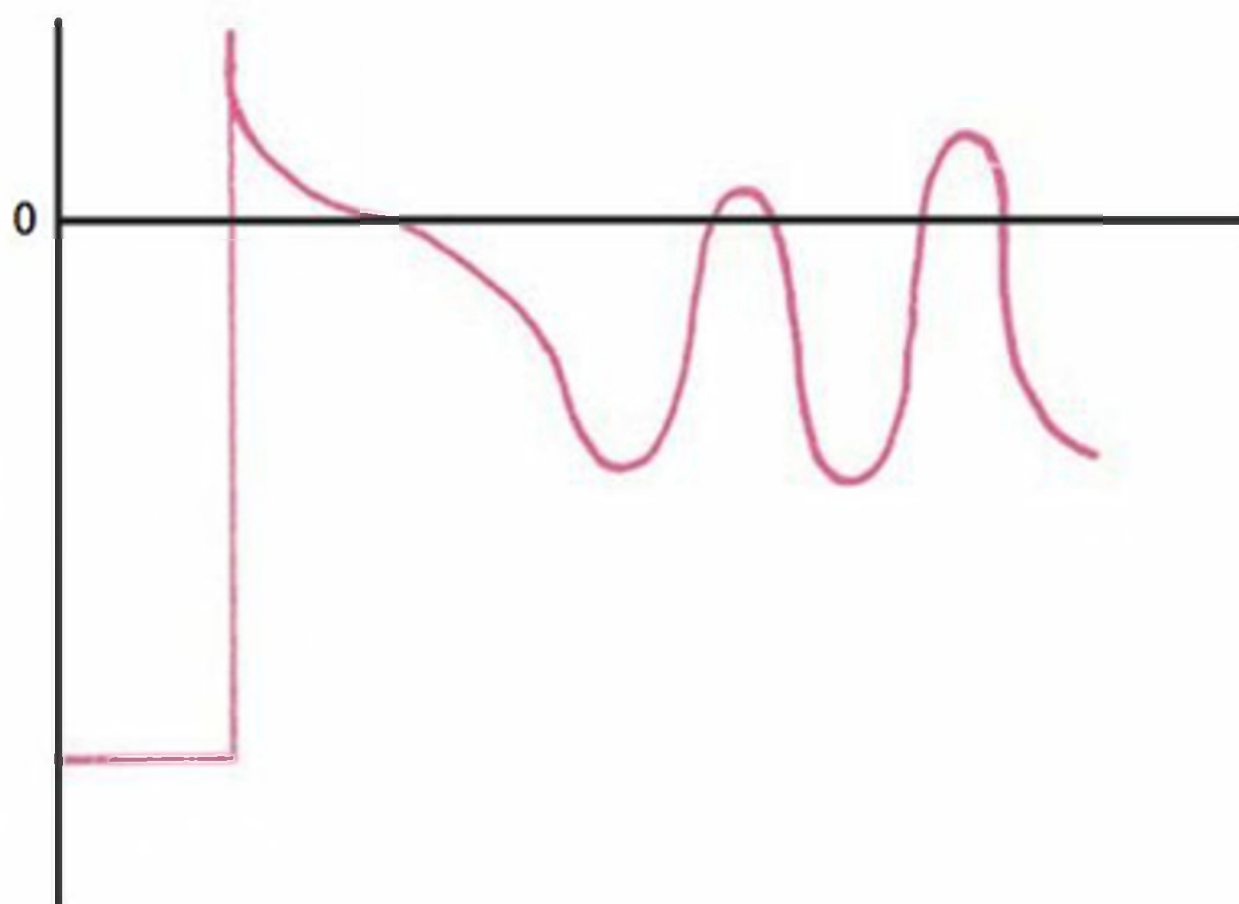


Figura 17.5 – Pós-despolarização precoce. Adaptado de Purdy e Boucek¹.

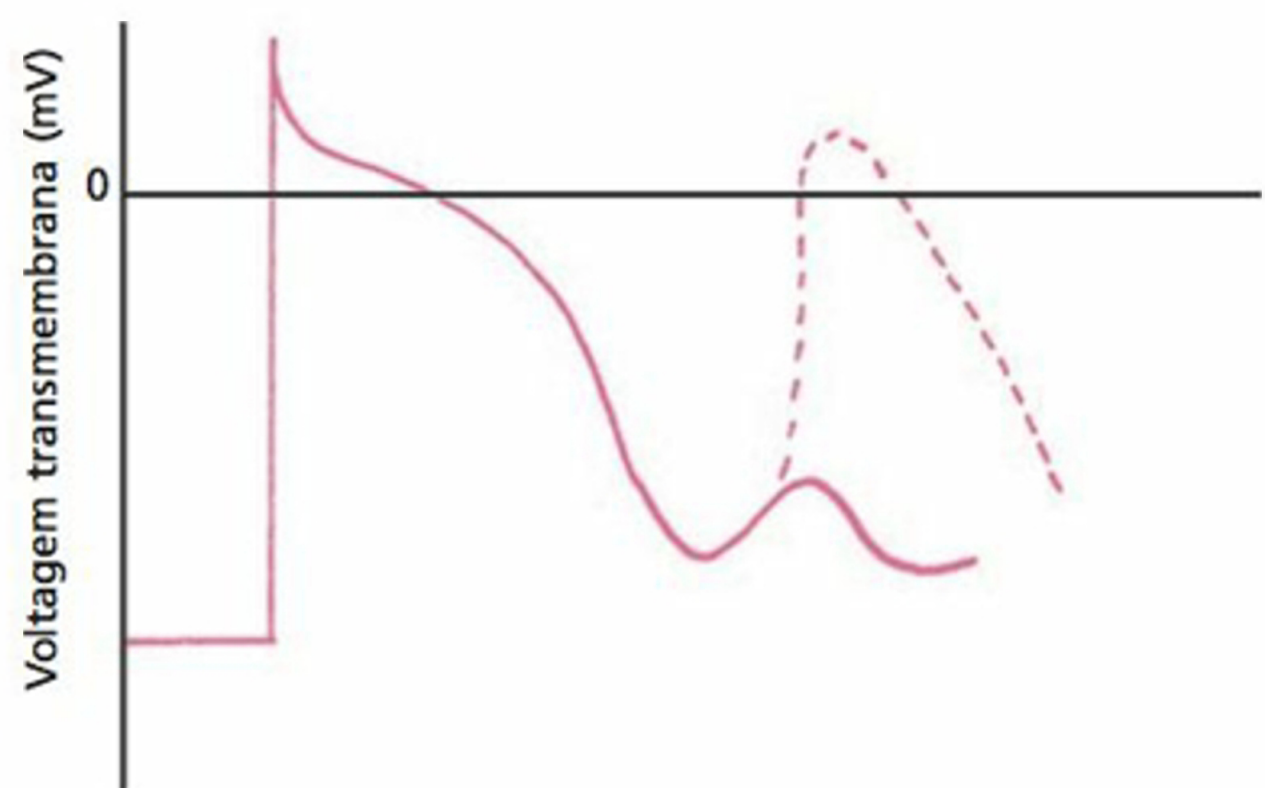


Figura 17.6 – Pós-despolarização tardia. Adaptado de Purdy e Boucek¹.

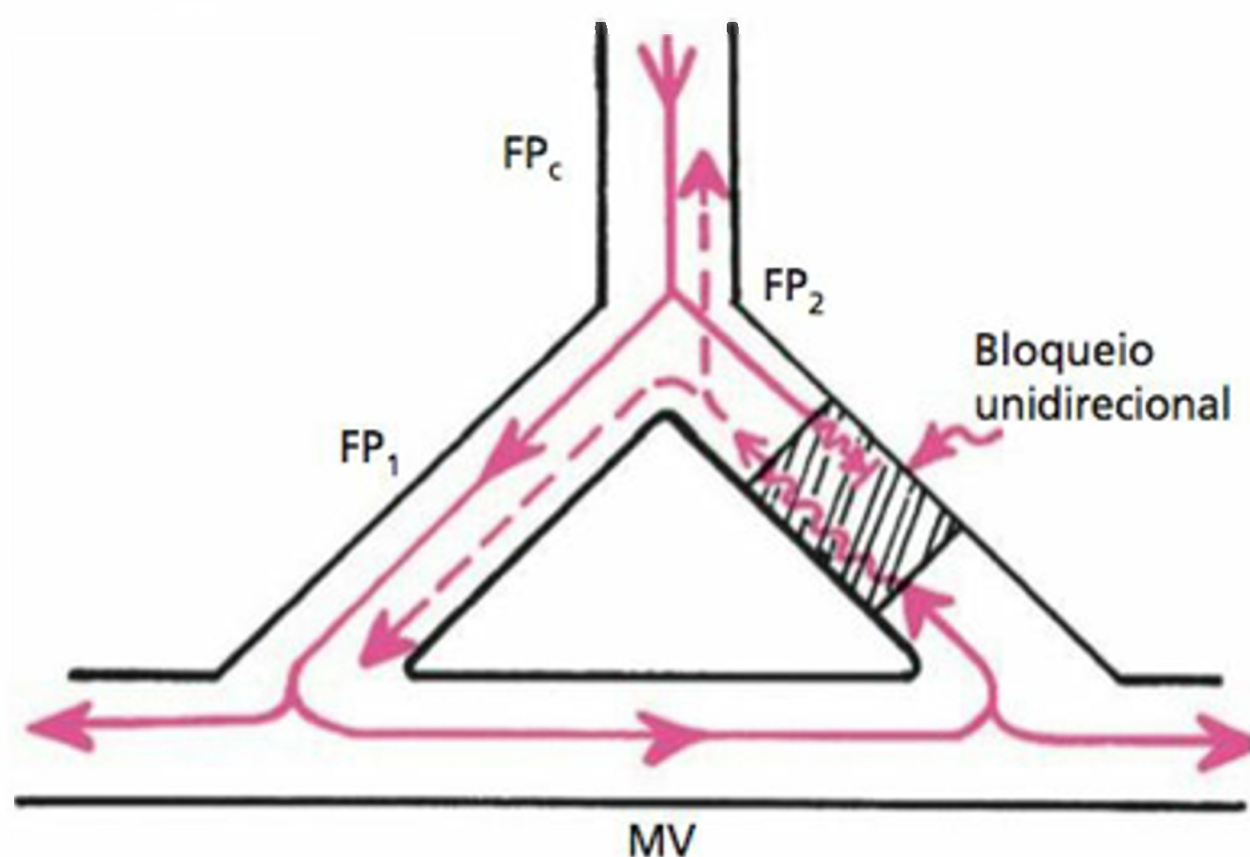


Figura 17.7 – Reentrada em fibra de Purkinje periférica.

momentânea da refratariedade. Dessa forma, a onda de ativação elétrica seria bloqueada no seu sentido anterógrado, contornando e reentrando no circuito por via retrógrada (já que o bloqueio é unidirecional), uma vez que o tecido vizinho à área de bloqueio já tenha se repolarizado. Esse mecanismo pode se prolongar indefinidamente, costuma ser precedido por uma atividade de marca-passo ectópica e cursa com elevada frequência cardíaca. A Figura 17.7 mostra o exemplo de uma reentrada periférica em fibras de Purkinje. Existem modelos anatômicos de reentrada, como o presente, entre as fibras α e β do nó atrioventricular e aquele que ocorre entre o nó atrioventricular e a via de condução acessória na síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).

Bloqueio cardíaco

O bloqueio cardíaco resulta de lesão isquêmica ou de fibrose do nó atrioventricular ou ramos do feixe de His. Clinicamente, pode cursar com bradicardia acentuada e total dissociação atrioventricular. Sua abordagem terapêutica não inclui tratamento farmacológico, exceto em raras situações bem definidas.

Medidas gerais de combate às arritmias

Automatismo exagerado

Ver Figura 17.8.

Pós-despolarizações tardias

Diminuir a concentração excessiva de Ca^{2+} intracelular, seja por bloqueio dos canais, por suspensão de agentes que aumentam o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ou por redução da I_F .

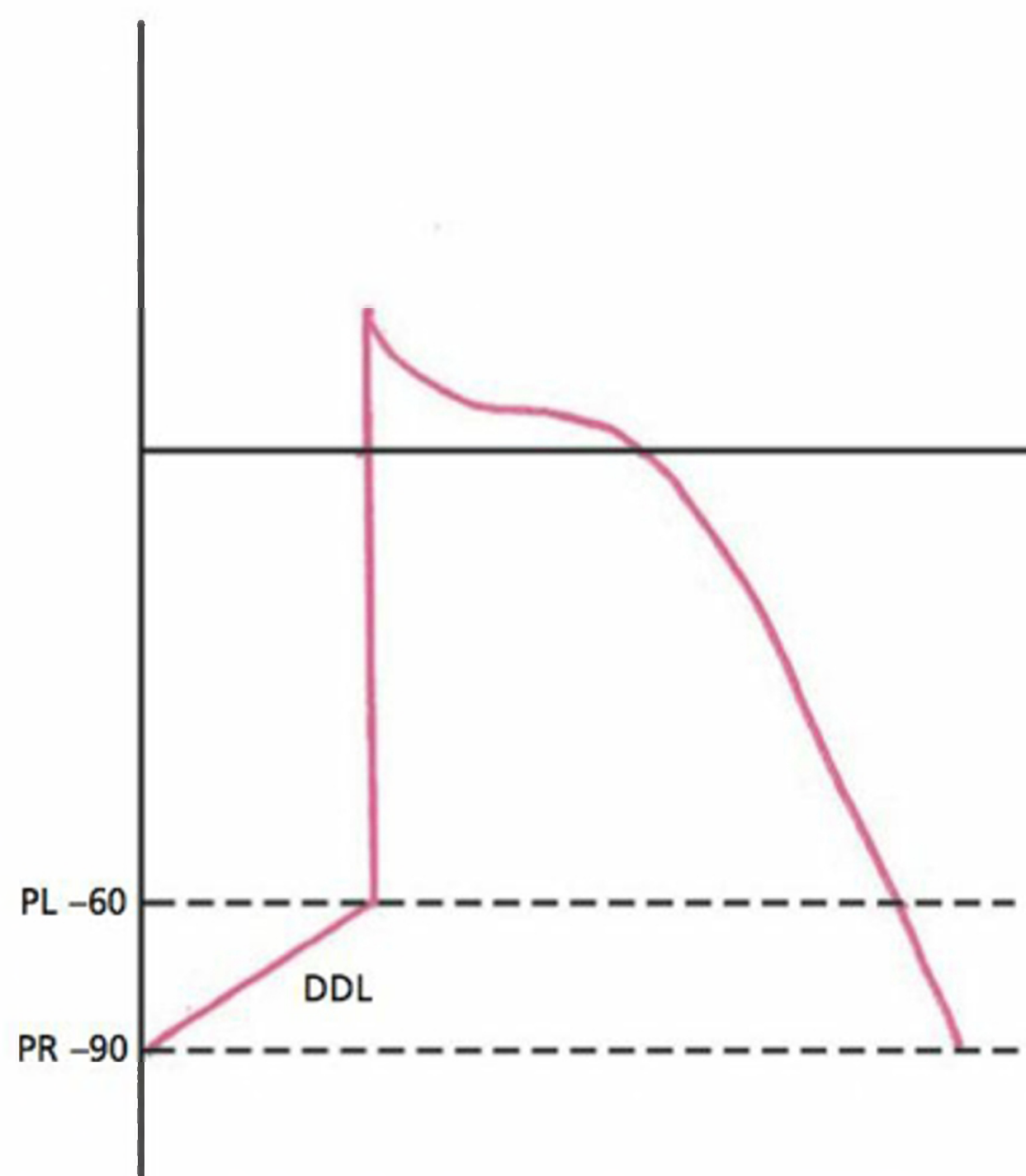


Figura 17.8 – Demonstração de potencial limiar (PL), potencial de repouso (PR) e despolarização diastólica lenta (DDL). Para aumentar a distância entre PL e PR, é necessário tornar PL menos negativo e/ou tornar PR mais negativo. Para suavizar a rampa, é preciso diminuir a DDL.

Reentradas

Determinar um bloqueio bidirecional no circuito reentrante:

- Prolongando períodos refratários pelo prolongamento da fase 3, por bloqueio de canais de K^+ (I_{kr} , I_{ks} , I_{kur} , $I_{k(Ach)}$, $I_{k(ATP)}$).
- Deprimindo a velocidade de condução pela coligação aos canais de Na^+ , nos tecidos de resposta rápida, ou aos canais de Ca^{2+} , nos tecidos de resposta lenta.

ANTIARRÍTMICOS

Os antiarrítmicos são habitualmente divididos em quatro classes, segundo suas principais propriedades eletrofisiológicas. Essa classificação proporciona um ponto de partida útil para analisar os mecanismos envolvidos; entretanto, não é raro que determinada substância de uma classe apresente ações interligadas ou típicas de outra classe. Além disso, algumas substâncias importantes não se encaixam nessa classificação, que data de 1970 e é conhecida como classificação de Vaughan e Williams.

Substâncias da classe I

Apresentam como característica o fato de se coligarem a canais de Na^+ , dependentes de voltagem e tempo, inibindo-os. De acordo com a intensidade do bloqueio, são subdivididos em IA, IB e IC, sendo, respectivamente, moderados, fracos e fortes depressores da velocidade de condução.

Ciclo de ativação dos canais de Na^+

Os canais de Na^+ são modulados por voltagem e tempo. Durante a diástole, encontram-se fechados em estado de repouso – estado R –, no qual não há indício de qualquer corrente iônica, embora estejam em condições de serem ativados. À medida que o potencial de membrana se eleva de -90 a -60mV , vão se abrindo aos poucos, são ativados e entram no estado A. O limiar de ativação situa-se entre -75 e -60mV ; quando atingidos todos os canais de Na^+ disponíveis, encontram-se no estado A (ativado). Os íons Na^+ migram para o interior da célula, produzindo a fase 0 do potencial de ação. Eles são inativados muito rapidamente, na ordem de $0,5\text{ms}$. No decorrer de 1 a 2ms , depois de completada a fase 0, a maioria dos canais é inativada, ou seja, passa a um estado inativo ou estado I. Os canais de Na^+ nesse estágio só podem ser convertidos ao estado R e não ao A; essa conversão também depende de voltagem. Os canais retornam progressivamente ao estado R (repouso), durante a fase 3, à medida que o potencial de membrana passa de -60 a -90mV (Fig. 17.9).

O conceito central é o de bloqueio de canais dependente de uso, o que permite a essas drogas bloquear a excitação de alta frequência do miocárdio que ocorre nas taquiarritmias sem impedir os batimentos cardíacos nas frequências normais. Os agentes do grupo IB se coligam aos canais de Na^+ por um tempo de $0,5\text{s}$. Como a DPA é, em média, $0,3\text{s}$, essa coligação se prolonga para a fase de repouso, mas se interrompe a tempo de ocorrer a fase de ativação. Por isso, os agentes do grupo IB são considerados fracos depressores da velocidade de condução. Contudo, se a frequência cardíaca for elevada e, conseqüentemente, o tempo diastólico for menor, a intensidade de bloqueio dos canais aumentará (Fig. 17.10). Os agentes do grupo IC se coligam aos canais de Na^+ e permanecem coligados por um período de 15 a 20s , fazendo com que esses canais permaneçam bloqueados por vários e vários ciclos. Esses agentes IC também não diferenciam canais ativados de canais inativados, o que faz com que sejam considerados fortes depressores da velocidade de condução. Os agentes IA apresentam tempo de coligação com os canais de Na^+ maior que os agentes IB, porém bem menor que os agentes IC, sendo por isso considerados moderados depressores da velocidade de condução.

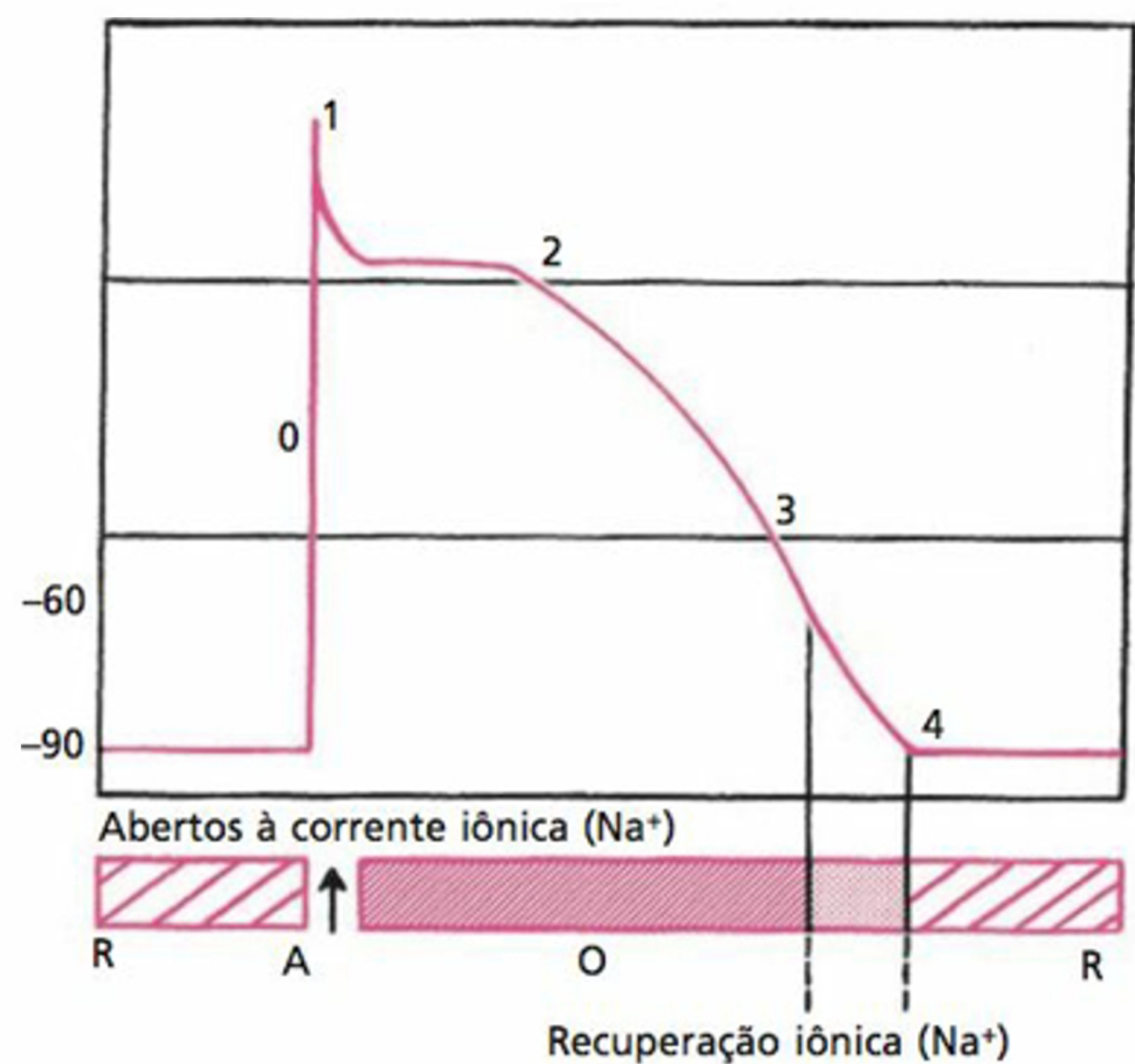


Figura 17.9 – Ciclo de ativação dos canais de sódio. Adaptado de Purdy e Boucek¹.

Dessa forma, os agentes IC combatem os mecanismos de reentrada ao prolongarem a velocidade de condução sem, contudo, afetar o período refratário. Deprimem o automatismo de vários setores do coração sem diferenciar os focos ectópicos do automatismo normal.

Os agentes IA combatem a reentrada ao deprimirem a velocidade de condução e ao prolongarem o PRE, já que inibem os canais de K^+ responsáveis pela repolarização.

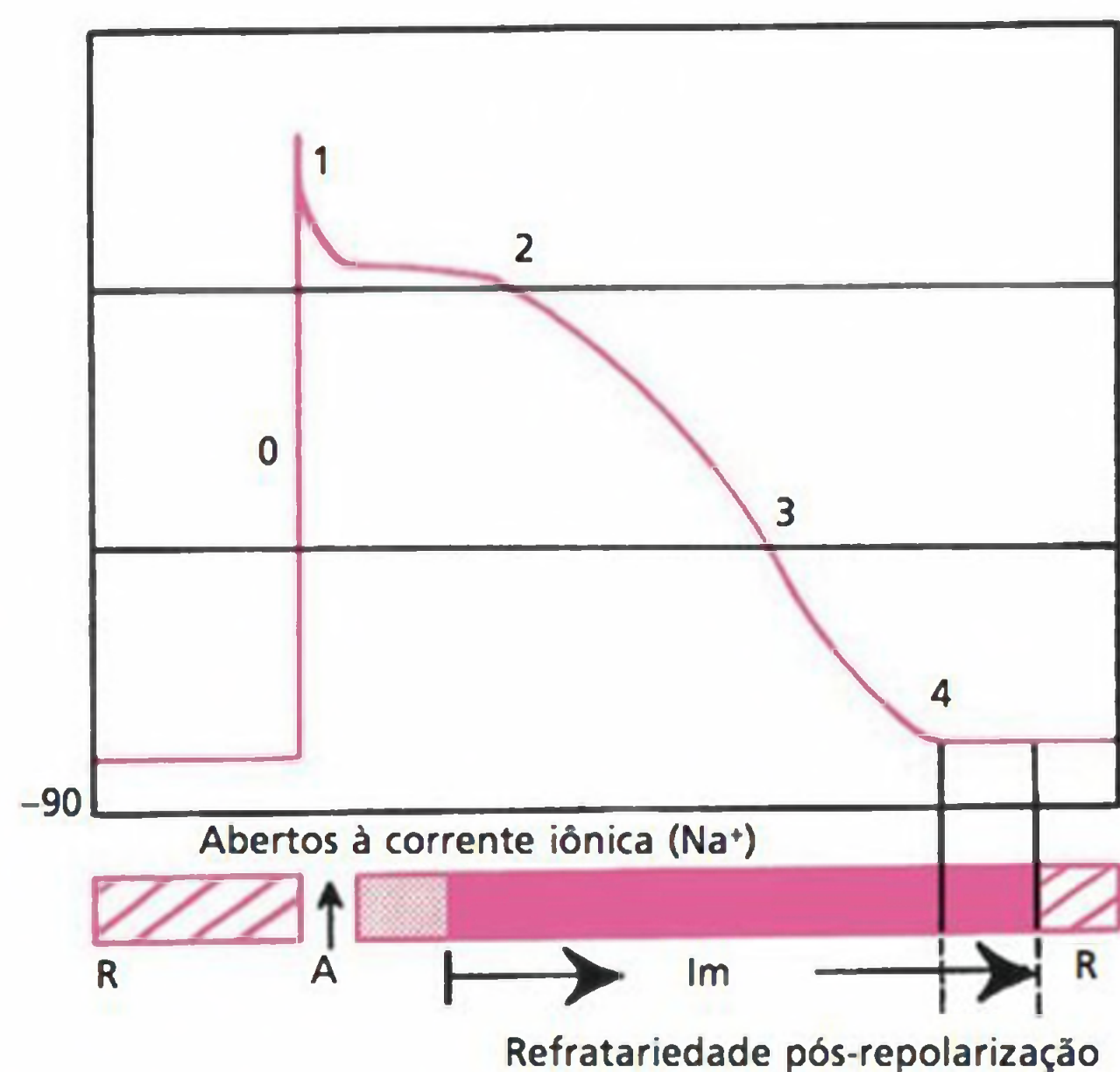


Figura 17.10 – Coligação e descoligação da lidocaina (classe IB) no canal de sódio. Adaptado de Purdy e Boucek¹.

Afetam pouco o automatismo sinusal e mais o automatismo ectópico, ao tornarem o potencial limiar menos negativo. Já os agentes do grupo IB chegam mesmo a reduzir o PRE, efeito esse secundário a uma ativação da corrente defluente de K^+ na fase 3. Sendo assim, reduzem o automatismo ao tornar o potencial de repouso mais negativo. Apresentam significativa ação estabilizadora nas taquiarritmias relacionadas à isquemia, ocasião essa cujo potencial de repouso quase sempre funciona em valores menos negativos.

Classe IA

Quinidina, procainamida e disopiramida se equivalem nas suas ações e são, hoje, pouco utilizadas. Apresentam importante potencial arritmogênico ao prolongarem o intervalo QT do eletrocardiograma, com consequente aumento da incidência de taquicardia ventricular do tipo *torsades de pointes*. Quinidina e disopiramida só estão disponíveis para uso oral. Compartilham efeitos anticolinérgicos secundários, sobretudo no nó atrioventricular, e poder inotrópico negativo, mais intenso com a disopiramida. A quinidina ainda é provida de um efeito α -bloqueador que, no passado, foi responsável por quadros de hipotensão secundários à infusão venosa dessa substância. Apresentam razoável potencial na reversão da fibrilação atrial, sobretudo a quinidina, mas não são drogas de primeira linha, sendo substituídas por agentes da classe III, propafenona (IC) e novas drogas. Eventualmente, a procainamida é utilizada, por via intravenosa, na reversão da taquicardia por reentrada na via acessória, na forma antidrômica, e na reversão da fibrilação atrial em pacientes portadores de WPW. A dose de 15mg/kg, diluída em 100mL de soro fisiológico a 0,9% e infundida em um período de 30min, é seguida de infusão contínua de 1 a 4mg/min. Atualmente não se justifica o seu uso crônico por via oral, o que se relacionava com o desenvolvimento de lúpus fármaco-induzido, sobretudo em pacientes geneticamente caracterizados como acetiladores lentos.

Classe IB

A lidocaína é, tradicionalmente, um anestésico local. Como antiarrítmico, é um agente do grupo IB, ocasionalmente utilizado por via intravenosa em arritmias ventriculares relacionadas a pós-infarto agudo do miocárdio, intoxicação digitalica e cirurgia cardíaca. A dose de ataque é de 50 a 100mg/kg, infundida em 3min, dose essa que pode ser repetida em 5min, seguida de infusão contínua da ordem de 1 a 4mg/min. Apenas 10% da droga é excretada inalterada na urina; o restante é metabolizado. A meia-vida é de aproximadamente 2h, tendendo a aumentar com

a infusão contínua por mais de 24h. Dentre os efeitos colaterais, a neurotoxicidade causada por dose excessiva determina uma série de sintomas: sonolência, visão turva, zumbido, tontura, convulsão e depressão respiratória, mas isso é raro.

Classe IC

Encainida, flecainida e propafenona são os agentes do grupo IC mais conhecidos; entretanto, apenas o último é mais frequentemente utilizado. Trata-se de uma substância disponível para uso oral, em comprimidos de 300mg, cuja principal indicação é a reversão da fibrilação e do *flutter* atrial. A propafenona tem limitada absorção gastrointestinal (em torno de 50%) e seus efeitos podem ser notados entre 1h30min e 2h30min após a ingestão, durando até cerca de 8h em alguns pacientes. O metabolismo e a eliminação se fazem por via hepática. Apresenta efeito betabloqueador e inibidor do Ca^{2+} bem inferior ao das drogas classicamente utilizadas. Sua toxicidade se manifesta por efeito inotrópico negativo moderado e, principalmente, pela capacidade de criar condições propícias para o desenvolvimento de reentrada ventricular. A dose habitualmente utilizada na reversão da fibrilação atrial é de 300 a 600mg, por via oral, podendo-se, ao final da quinta hora, utilizar mais 300mg.

Substâncias da classe II

A característica desse grupo é o bloqueio β -adrenérgico. O incremento do tônus simpático modifica diversas e importantes propriedades elétricas do coração. O aclave da fase 4 acentua-se tanto no nó sinusal quanto nos focos ectópicos. Há, também, aumento da velocidade de condução e encurtamento do PRE em todo o coração. O tratamento com betabloqueadores é compreendido em termos de remissão desses efeitos. São drogas que, ao atenuarem o aclave da fase 4, mostram-se eficazes na remissão da atividade ectópica, sobretudo nos átrios. Além disso, diminuem o automatismo sinusal, alentecem a velocidade de condução e prolongam o PRE do nó atrioventricular, efeitos esses que se traduzem clinicamente por redução da frequência cardíaca. No contexto da terapia intensiva, o agente mais utilizado é metoprolol por via intravenosa. Trata-se de um betabloqueador cardiosseletivo utilizado na dose de 5mg, em injeção intravenosa lenta, quando se deseja um bloqueio β_1 imediato. Suas principais indicações são angina instável, pós-infarto agudo do miocárdio, redução da frequência ventricular, casos selecionados de fibrilação atrial, como agente de segunda linha na abordagem terapêutica das taquicardias

supraventriculares e, em casos selecionados, no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Por via oral apresentam, ainda, uma infinidade de indicações que fogem ao objetivo deste capítulo. Devemos atentar para os efeitos colaterais decorrentes do bloqueio β : possibilidade de broncoespasmo em pacientes predispostos, risco de bloqueio atrioventricular (BAV), agravamento de disfunção sistólica preexistente do ventrículo esquerdo e afastar a possibilidade de síndrome de resposta inflamatória sistêmica vigente.

Outras drogas tradicionalmente utilizadas por via oral, tais como atenolol, propranolol e carvedilol, fogem ao objetivo deste capítulo.

Substâncias da classe III

Os agentes da classe III têm como característica o fato de prolongarem a DPA. Esse prolongamento tem como base o bloqueio de canais de K^+ , importantes na fase de repolarização do potencial de ação. Esse mecanismo mostrou ser bastante eficaz no controle das arritmias por reentrada, ao produzir um bloqueio bidirecional à custa de um prolongamento do PRE.

Amiodarona

O protótipo desse grupo é a amiodarona, substância dotada de uma farmacocinética complicada que, eletrofisiologicamente, é capaz de inibir vários canais, estendendo seu potencial antiarrítmico para além das fronteiras da classe III. Dessa forma, ela bloqueia I_{kr} , I_{ks} , I_{kto} e os canais rápidos de sódio e cálcio. Prolonga a DPA no átrio e nos ventrículos sem reversão significativa dependente de uso. Além disso, apresenta efeito de bloqueio α , bloqueio β e muscarínico. Lentifica bem o automatismo sinusal e prolonga os períodos refratários do nó atrioventricular, diminuindo a frequência cardíaca. Seus aspectos farmacocinéticos e seus efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado, apesar de seu excelente desempenho sobre a maioria dos distúrbios do ritmo, fazem com que a comunidade científica busque incessantemente agentes tão eficazes quanto ela, porém, sem os inconvenientes da sua toxicidade.

A amiodarona pode ser usada por via oral ou intravenosa. Apresenta um $T_{1/2}$ que varia de 10 a 100 dias, dependendo da dose e do tempo de uso. É organodepositária, não tem excreção renal, sua metabolização é lenta e a excreção é fecal. Se administrarmos 200mg/dia por via oral (o equivalente a um comprimido), levaremos cerca de 60 dias para obter o efeito terapêutico desejado perante determinada arritmia. Por isso, ela é sempre utilizada com generosas doses de ataque, que são mantidas

por um período médio de 7 dias. No contexto da terapia intensiva, o habitual é uma impregnação com 5mg/kg em infusão de 15min. Essa dose pode ser repetida em 1h, caso não se obtenha o efeito desejado. Em seguida, dependendo da necessidade, procede-se a uma infusão contínua para complementar a impregnação. Essa infusão é da ordem de 15 a 20mg/kg/dia e deve ser mantida por 3 a 7 dias, dependendo se há ou não interesse em manter dose oral de manutenção posteriormente.

Os efeitos colaterais inerentes à sua estrutura se fazem notar, principalmente, com o uso prolongado, o que limita muito sua utilização na profilaxia de episódios de fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardia ventricular. São eles:

- Fibrose pulmonar de início lento, mas que pode ser irreversível.
- Microdepósitos na córnea, que determinam uma tonalidade azulada aos olhos.
- Erupções cutâneas fotossensíveis e pigmentação cinza-azulada da pele.
- Hipotireoidismo e, menos comumente, hipertireoidismo, associados a seu elevado teor de iodo na fórmula (uma dose de 400mg contém aproximadamente 148mg de iodo).
- Neuropatia periférica e hepatite aguda são relatados mais raramente.

Embora a amiodarona caracteristicamente prolongue a DPA e tenda a prolongar o intervalo QT do ECG, raramente é causa de taquicardia ventricular do tipo *torsades de pointes* como os outros agentes da classe III. Atenção especial para a importante depressão do automatismo sinusal e a possibilidade de causar BAV de graus variáveis.

Sotalol

Antagonista não seletivo dos receptores β -adrenérgicos cuja atividade reside no L-isômero. Ao contrário de outros antagonistas β , prolonga o DPA e o intervalo QT ao retardar a corrente lenta de saída de K^+ , um efeito característico da classe III. Está disponível no Brasil apenas para uso oral (comprimidos de 80, 120 e 160mg), sendo mais utilizado no controle em longo prazo das recidivas de fibrilação atrial e de taquicardia ventricular não sustentadas. É completamente absorvido no intestino e atinge pico plasmático 2 a 3h após a ingestão. Tem $T_{1/2}$ plasmática de 10 a 15h e é excretado praticamente inalterado pelos rins. Não é utilizado nos casos de intoxicação digitalica ou de intervalo QT prolongado. É mais tolerado que a amiodarona em relação aos efeitos a longo prazo; contudo, traz consigo os efeitos do bloqueio β e a forte predisposição de causar taquicardia ventricular do tipo *torsades de pointes*.

Agentes classe III de segunda geração

O sucesso parcial do tratamento não farmacológico da fibrilação atrial (ablação por cateter, cirurgia e desfibrilador atrial implantável), o excesso de mortalidade relacionada aos antiarrítmicos da classe I, assim como os efeitos colaterais indesejáveis das drogas tradicionais do grupo III (amiodarona e sotalol racêmico), têm motivado o desenvolvimento de novos fármacos antiarrítmicos. Sendo assim, três novos agentes da classe III (puros ou de segunda geração), a dofetilida, a ibutilida e a azimilida, foram aprovados e têm se mostrado promissores no tratamento da fibrilação e do *flutter* atrial. Entretanto, esse efeito antiarrítmico favorável é, em parte, maculado pela incidência de taquicardia ventricular do tipo *torsades de pointes*. Tal feito se deve ao efeito bloqueador seletivo no componente rápido da corrente retificadora tardia de K^+ (I_{kr}), próprio dos antiarrítmicos da classe III puros, dofetilida e ibutilida. A azimilida, por sua ação bloqueadora não seletiva dos canais de K^+ (I_{kr} e I_{ks}), apresenta menor potencial pró-arrítmico e surge como uma droga promissora no manuseio da fibrilação atrial. Essas drogas são bloqueadores específicos da corrente de retificação tardia de K^+ , em especial do seu componente rápido (I_{kr}) e/ou lento (I_{ks}).

Dofetilida

Tem perfil específico de grupo III, bloqueando o componente rápido da corrente retificadora tardia do K^+ (I_{kr}) de modo bifásico, com início mais rápido e final mais lento (dependente da dose). O tempo de recuperação desse efeito também é lento, permitindo maior tempo de disponibilidade da droga, e independe da frequência de estimulação. Pode ser utilizada por via intravenosa e oral. Pode prolongar o intervalo QT, mas não apresenta nenhum efeito sobre o PR ou a duração do QRS. Essa droga não causa BAV e não possui ação lentificadora da resposta ventricular nos casos de fibrilação atrial crônica. Existem poucos estudos relacionados ao seu uso por via oral, na prevenção de recorrências em pacientes com fibrilação atrial paroxística. Tem se mostrado uma opção no tratamento de reversão da fibrilação atrial e, em especial, nos casos de *flutter* atrial. O uso de doses elevadas (maiores que $6\mu\text{g/kg}$) requer monitorização do intervalo QT.

Ibutilida

O fumarato de ibutilida foi a primeira droga de segunda geração da classe III a ser aprovada pela Food and Drug Administration para uso intravenoso. Caracteriza-se por ativar a corrente tardia de influxo do Na^+ (I_{Na-s}). Bloqueia I_{kr} , porém, de modo menos intenso que a dofetilida. Tam-

bém aumenta o período refratário atrial em qualquer frequência de estimulação, sendo o efeito de uso reverso dependente menos expressivo que com a dofetilida. Sua capacidade de prolongar o intervalo QT é proporcional à dose utilizada. É metabolizada no fígado, apresenta ligação proteica de 40% e $T_{1/2}$ de eliminação em torno de 6h. A dose eficaz situa-se entre 0,01 e 0,025mg/kg. Como todas as drogas bloqueadoras de I_{kr} , ela exibe a propriedade de uso reverso dependente, o que a torna ainda mais eficaz em arritmias com frequência atrial mais lenta. A incidência de efeitos pró-arrítmicos (*torsades de pointes*) foi observada com maior frequência nos primeiros 40min de infusão. Sua grande indicação atualmente é na reversão de fibrilação e/ou *flutter* atrial ou como droga sensibilizadora prévia à cardioversão elétrica.

Azimilida

Tem como grande diferencial uma ação bloqueadora não seletiva dos canais de K^+ , tanto do componente rápido (I_{kr}) quanto do componente lento (I_{ks}), reduzindo a possibilidade do efeito de uso reverso dependente. Assim, em condições de taquicardia e estimulação β -adrenérgica, enquanto os bloqueadores convencionais do I_{kr} diminuem sua eficácia, a azimilida pode ser eficaz. A droga guarda propriedades eletrofisiológicas semelhantes às da amiodarona, com baixo potencial de desenvolver *torsades de pointes*. Sua estrutura química é comparável à das outras drogas bloqueadoras do I_{kr} ; porém, não apresenta o radical metano sulfonamídico.

A azimilida tem sido aproveitada como uma grande opção na reversão e prevenção da fibrilação atrial. Seu uso intravenoso ainda está em fase final de investigação. Por via oral, é totalmente absorvida, não sendo afetada pela alimentação. Pode ser tomada em dose única e não parece requerer ajustes com pacientes em uso de digoxina e varfarina.

Substâncias da classe IV

A característica do grupo é bloquear os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem do tipo L, responsáveis pela fase 0 nos tecidos de resposta rápida.

Verapamil

As substâncias da classe IV, cujo principal representante é o verapamil, apresentam afinidade pelos canais relacionados à dependência de uso. Diferentemente dos derivados di-hidropiridínicos (nifedipino, anlodipino), que se ligam mais aos canais do tipo L da musculatura lisa dos vasos, o verapamil se coliga aos canais de Ca^{2+} do tipo

L presentes no tecido cardíaco. Dessa forma, é mais que esperada uma ação voltada para os tecidos de resposta lenta. O verapamil deprime o automatismo sinusal ao diminuir a DDL, reduz a velocidade de condução e prolonga a refratariedade do nó atrioventricular. O resultado é bradicardia. Esse agente já foi muito utilizado no combate às taquicardias por reentrada nodal, ao romper esse circuito de reentrada. Seu potencial efeito de bloqueio atrioventricular, associado à depressão do automatismo sinusal por via intravenosa, pode ser causa de assistolia prolongada, o que acabou por exercer um efeito moderador sobre seu uso.

O verapamil é um agente muito eficaz na reversão da taquicardia atrial. Por via oral, pode ser utilizado na profilaxia das taquicardias supraventriculares, com exceção daquelas associadas à via atrioventricular acessória. É bem absorvido, mas apresenta metabolismo de primeira passagem hepática de quase 80%, o que reduz sua biodisponibilidade. A dose oral habitual é de 80mg a cada 6 ou 8h. Por via intravenosa, em pacientes adequadamente monitorizados, a dose habitual é de 5mg em injeção lenta de 3 a 5min. Pelo bloqueio de canais de Ca^{2+} , apresenta efeito inotrópico negativo bem definido, o que limita seu uso a pacientes selecionados.

Outros agentes/sem classificação definida

Adenosina

A adenosina endógena difere do ATP por não ser armazenada nem liberada de vesículas secretoras. Na verdade, é encontrada na forma livre no citosol de todas as células, sendo transportada para dentro e para fora por um transportador de membrana. A adenosina, nos tecidos, provém parcialmente dessa fonte e, em parte, do ATP ou ADP liberado. Esse nucleosídeo é um mediador endógeno e produz uma série de efeitos farmacológicos, tanto na periferia quanto no SNC, por intermédio de receptores próprios. São três os receptores envolvidos: A1, A2 e A3. Pela ligação ao seu receptor A1, a adenosina produz vários efeitos, dentre os quais vasodilatação (incluindo as coronárias), vasoconstrição renal, broncoconstrição, inibição da liberação de transmissor em muitas sinapses periféricas e centrais, neuroproteção na isquemia cerebral, além de bloqueio da condução atrioventricular no coração. É justamente esse último efeito a base para seu uso como agente antiarrítmico. Quando administrada por via intravenosa rápida, começa a agir em 20s, é rapidamente captada pelos eritróci-

tos e desaparece da circulação em 60s. Seu efeito consiste em romper os circuitos de reentrada que utilizam o nó atrioventricular, como a reentrada nodal e a reentrada em via acessória, com exceção da reentrada por via acessória antidrômica, situação na qual qualquer inibidor da condução atrioventricular é contraindicado.

A adenosina é utilizada na dose de 6mg, por via intravenosa, em *bolus* rápidos, seguida de infusão de cristaloides, se o acesso venoso for central. Essa dose pode ser dobrada e repetida em caso de insucesso. Por outro lado, na vigência de acesso venoso periférico, a dose inicial deverá ser de 12mg, seguida de infusão rápida de cristaloides, podendo-se repetir a mesma dose mais uma vez. Em caso de insucesso, deve-se rever o diagnóstico. A adenosina é utilizada, às vezes, como método diagnóstico, já que, ao diminuir a condução atrioventricular, pode ajudar a diferenciar taquiarritmia atrial e *flutter* atrial.

Digitálicos

Esses glicosídeos, representados pela digoxina (uso oral) e pelo desacetil lanatosídeo C (uso intravenoso), são agentes inotrópicos, conhecidos há séculos, que aumentam a mobilização intracelular de Ca^{2+} ao inibir a bomba de sódio/potássio ATPase por meio da sua subunidade α . Contudo, esses agentes apresentam grande variedade de efeitos sobre a atividade elétrica do coração. Os efeitos diretos, decorrentes da inibição da ATPase Na^+/K^+ , e os efeitos indiretos, decorrentes do aumento do tônus vagal, manifestam-se, sobretudo, nos nós sinusal e atrioventricular.

Sendo assim, a maior atividade da Ach produzirá:

- Interação negativa com a adenilciclase através dos receptores M2, diminuindo a corrente afluyente de Ca^{2+} pelos canais lentos do tipo L e, com isso, deprimindo o automatismo sinusal (por ser um tecido de resposta lenta, dependente de Ca^{2+}) e também a condução atrioventricular.
- Ativação dos receptores M2 atriais e nodais acoplados aos canais de K^+ ($\text{I}_{\text{k(Ach)}}$), estimulando-os e, com isso, aumentando a saída de K^+ . Esse efeito determina uma hiperpolarização do nó atrioventricular e uma diminuição da refratariedade atrial.

Em resumo, o digitálico diminui o automatismo sinusal, diminui a refratariedade atrial (pode ser causa de fibrilação atrial) e diminui a condução atrioventricular. É utilizado para controle da resposta ventricular aumentada em pacientes portadores de fibrilação atrial crônica, associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, e

que não são candidatos (após avaliação especializada) a cardioversão ou ablação.

O uso de desacetil lanatosídeo C intravenoso é indicado quando se deseja um efeito digitálico mais imediato, vale dizer nas primeiras 12 ou 24h. A dose varia de 0,2 a 0,4mg, em *bolus* venoso, 2 a 4 vezes nas primeiras 24h. Essa variação se deve à resposta individual de cada paciente. Um bom parâmetro de avaliação se baseia na queda da frequência cardíaca para patamares previamente desejados (60 a 70). A observação dos sinais de impregnação digitálica no eletrocardiograma também é valiosa. Os sinais são aumento do intervalo PR e infradesnívelamento ST com T invertida, dando aspecto de “pá de pedreiro”.

A digoxina, na dose de 0,125 a 0,5mg, uma vez ao dia, pode ser acrescentada após o uso do digitálico intravenoso e mantida o tempo que for necessário. Deve-se atentar para os sinais de intoxicação. A digoxina apresenta excreção diária de 33%, sendo 80% sob forma ativa; logo, o uso diário pode, após um período variável, elevar os níveis séricos para valores acima do normal. Quando isso acontece, os digitálicos passam a produzir efeitos deletérios sobre o ritmo cardíaco, por exemplo, BAV por bloqueio excessivo da condução atrial, taquicardia atrial por redução da refratariedade atrial, bradicardia excessiva por depressão do automatismo sinusal, atividade de marca-passo ectópica ventricular por aumento do automatismo nas fibras de Purkinje e no músculo ventricular, ou uma combinação de várias dessas arritmias.

A conduta geralmente mais eficaz é suspender a droga, aguardar sua primeira $T_{1/2}$, que é de 36h, mantendo o paciente monitorizado e sob infusão de cloreto de potássio adicional para competir com o digitálico circulante pela ligação à subunidade α da ATPase Na^+/K^+ .

Sulfato de magnésio

Utilizado, após cardioversão elétrica, em pacientes com taquicardia ventricular do tipo *torsades de pointes*, na dose de 2g, via intravenosa, em 2min. Repetir a dose após 15min.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Nos últimos 25 anos, o desenvolvimento de drogas antiarrítmicas esteve concentrado na conduta da fibrilação atrial. Drogas que provaram ser úteis na cardioversão e manutenção do ritmo sinusal incluíram agentes IA, IC e da classe III. Contudo, nenhuma dessas drogas é segura o suficiente para que os pacientes façam uso crônico delas.

O desenvolvimento farmacêutico move-se, atualmente, em várias direções:

- A eficácia não reconhecida de drogas antigas, como o carvedilol. O carvedilol possui efeitos antiadrenérgicos dependentes de dose (β_1 , β_2 e α), atividade direta do tipo classe IA, bloqueia canais de K^+ retificadores tardios (I_{kr} e I_{ks}), não afeta a corrente retificadora de entrada (I_{ki}) e diminui a condução atrioventricular.
- Esforços para modificar agentes já existentes, como a amiodarona, no sentido de melhorar a segurança e aprimorar a eficácia.
- A dronedarona possui todas as propriedades eletrofisiológicas da amiodarona, mas parece não conservar seus efeitos tóxicos sobre os pulmões, a tireoide e a córnea, além de apresentar farmacocinética bem menos complicada. Por enquanto, por via oral, na dose de 400mg, duas vezes ao dia.
- Bloqueio seletivo da corrente tardia ultrarrápida de K^+ (I_{Kur}) presente no átrio, mas não no ventrículo, pode suprimir a fibrilação atrial ao bloquear seletivamente a repolarização atrial.
- Bloqueio seletivo do canal de K^+ ($I_{K(Ach)}$), só existente no átrio, pode ser uma estratégia para controle de fibrilação atrial.
- Canais de Na^+ atriais e ventriculares diferem entre si. O bloqueio seletivo dos canais atriais pela ranolazina, se conseguido, pode constituir uma boa estratégia para controle da fibrilação atrial.
- As conexinas são moduladores das *GAP junctions* na abordagem da fibrilação atrial, no contexto das miocardiopatias dilatadas.
- Novos agentes, com novos mecanismos, estão sendo desenvolvidos.
- Drogas não antiarrítmicas, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores AT1 da angiotensina II, parecem atuar na supressão da fibrilação atrial em certos pacientes.

REFERÊNCIA

1. PURDY, R. E.; BOUCEK, R. J. *Manual de Terapêutica em Cardiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1990.

LEITURA COMPLEMENTAR

- AIRES, M. M. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- ANTZELEVITCH, C. et al. Bloqueio átrio-selectivo dos canais de sódio como estratégia para supressão da fibrilação atrial. Disponível

- em: http://www.cardios.com.br/ishne/2fa/palestras/bloqueio-canais_charlesantzelevitch.pdf. Acesso em: 14 jun. 2011.
- DARRIEUX, F. C. C.; SCANAVACCA, M. I. Fibrilação atrial – novas drogas antiarrítmicas: dofetilida, ibutilida e azimilida. Disponível em: http://www.relampa.org.br/detalhe_artigo.asp?id=267. Acesso em: 14 jun. 2011.
- EDVARDSSON, N. Opções inovadoras no tratamento da fibrilação atrial – novas drogas. Disponível em: http://www.relampa.org.br/detalhe_artigo.asp?id=73. Acesso em: 14 jun. 2011.
- ERNST, S. Técnicas inovadoras de tomada de imagens em cardiologia. Disponível em: http://relampa.org.br/detalhe_artigo.asp?id=90. Acesso em: 14 jun. 2011.
- FERREIRA, E.; SUNDERJI, R.; GIN, K. Is oral sotalol effective in converting atrial fibrillation to sinus rhythm? **Pharmacotherapy**, v. 17, p. 1233-1237, 1997.
- FILHO, M. M. Diretriz de fibrilação atrial. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2003002000002. Acesso em: 14 jun. 2011.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2006.
- HO, Y. Anatomia do apêndice atrial esquerdo. Disponível em: http://www.relampa.org.br/detalhe_artigo.asp?id=291. Acesso em: 14 jun. 2011.
- NACCARELLI, G. Novas drogas antiarrítmicas para o tratamento da fibrilação atrial. Disponível em: http://www.cardios.com.br/ishne/2fa/palestras/drogas-fa_geraldnaccarelli.pdf. Acesso em: 14 jun. 2011.
- NERBONNE, J. M.; KASS, R. S. Principles of electrophysiology: molecular physiology of cardiac repolarization. **Physiol. Rev.**, v. 85, p. 1207, 2005.
- PIMENTA, J., MOREIRA, J. M. A história da fibrilação atrial. In: MOREIRA, D. A. R. **Fibrilação Atrial**. São Paulo: Lemos, 2003.
- RITTER, J. M.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- CECIL, R.L.; GOLDMAN, L. **Cecil Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2009.
- GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 7. ed. Tradução C. A. Esbérard et al. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989.
- SPARKS, P. B.; KALMAN, J. M. Is atrial flutter a risk for stroke? **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 38, p. 785-788, 2001.
- WOLF, P. A.; ABBOTT, R. D.; KANNEL, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. **Stroke**, v. 22, p. 983-988, 1991. v 22, p. 983-988, 1991.

Toxicologia Cardiovascular

Matheus Santana Fernandes Freire ♦ Nelson Soares de Sousa Dantas ♦
Carlos Crescêncio Freire Filho

INTRODUÇÃO

Diversos fármacos utilizados na prática clínica apresentam cardiotoxicidade comprovada por ensaios clínicos e estudos experimentais. Sendo um dos órgãos vitais do funcionamento do nosso organismo, é essencial que o médico que maneja um paciente crítico saiba reconhecer drogas potencialmente tóxicas a esse órgão, bem como lidar com as diversas intoxicações que possam ter repercussões no sistema cardiovascular.

Atualmente, as pesquisas dessa área centram-se na cardiotoxicidade de medicamentos quimioterápicos, fármacos amplamente utilizados em unidade de terapia intensiva (UTI). Esse efeito é limitante de dose terapêutica em diversas situações. Dessa forma, medidas preventivas de cardiotoxicidade tornam-se essenciais, pois abrem a possibilidade de aumento de dose e melhor controle da terapia antitumoral. Outra área de estudo importante no contexto dos pacientes críticos é o de reconhecer quadros de intoxicações com repercussões cardiovasculares potencialmente fatais. Este capítulo tem por objetivo abranger esses aspectos.

QUIMIOTERÁPICOS

Atualmente, os fármacos antineoplásicos dominam as pesquisas em cardiotoxicidade. Existem dois protótipos de cardiotoxicidade relacionados aos quimioterápicos: um relacionado aos quimioterápicos antracíclicos, que se

caracteriza por lesão dose-dependente e irreversível; e o outro relacionado ao trastuzumabe, com caráter reversível. Serão vistas, com detalhes, essas drogas e outros quimioterápicos com potencial cardiotoxicidade.

Antraciclinas

Compreendem uma classe de antineoplásicos citotóxicos isolados do *Streptomyces peucetius* e são amplamente utilizadas, por terem bom espectro para neoplasias hematológicas, bem como para alguns tumores sólidos. O primeiro fármaco utilizado dessa classe foi a daunorrubicina, sendo a doxorrubicina o mais utilizado atualmente. O mecanismo de ação antitumoral das antraciclinas se dá por:

- Inibição da topoisomerase II.
- Bloqueio de síntese de DNA e RNA.
- Ligação às membranas celulares, com alteração de fluidez e transportes iônicos.
- Produção de estresse oxidativo.

No início do uso dessa classe, a mielotoxicidade era o principal limitante da dose, de forma que não se atingia doses elevadas o suficiente para a verificação de cardiotoxicidade. No momento em que foi dado melhor suporte para a mielossupressão e doses terapêuticas mais altas pasSDRAM a ser utilizadas, a cardiotoxicidade passou a ser o principal fator dose-limitante do uso desses fármacos.

Embora muito se tenha pesquisado sobre a cardiotoxicidade das antraciclinas, o mecanismo ainda não está comple-

tamente elucidado. O principal efeito terapêutico dessa classe dá-se pela lesão ao DNA das células tumorais. Como os miócitos não são células que se replicam intensamente, o mecanismo de cardiotoxicidade produzido pelas antraciclinas parece estar ligado ao estresse oxidativo, que causa dano aos lipídios das membranas celulares, levando à formação de vacúolos, que são preenchidos por tecido fibrótico, configurando dano irreversível aos miócitos. Além disso, os distúrbios na homeostase do ferro, também relacionados ao uso da classe, também contribuem para a progressão da lesão, uma vez que o ferro atua como cofator para os radicais livres. Existem várias evidências que corroboram com a importância do mecanismo do estresse oxidativo no desenvolvimento da cardiomiopatia secundária às antraciclinas:

- A inibição do peroxinitrito, que é um oxidante reativo, melhorou a função cardíaca de camundongos com lesão induzida pela doxorrubicina.
- A expressão aumentada de metalotioneína, uma enzima antioxidante, minimizou a lesão causada pela doxorrubicina em camundongos transgênicos.
- A administração de probucol, um potente antioxidante, reduziu a peroxidação lipídica do miocárdio, associado à doxorrubicina, em modelos murinos.
- Dexrazoxano, um quelante de radicais livres relacionados ao metabolismo do ferro, previne cardiotoxicidade mediada pela doxorrubicina em humanos.

Manifestações clínicas

Antes de prosseguir, é preciso fazer uma distinção entre os dois tipos de cardiotoxicidade que pode estar relacionada a esses fármacos.

- *Aguda/subaguda*: são manifestações eletrocardiográficas inespecíficas, arritmias supraventriculares ou ventriculares, disfunção ventricular e aumento do peptídeo natriurético atrial. São manifestações incomuns, que surgem até a segunda semana de tratamento, não ameaçam a vida do indivíduo e costumam ter resolução espontânea com uma semana. O surgimento de cardiotoxicidade aguda não tem correlação comprovada com o desenvolvimento para lesão crônica. Esse assunto não será mais abordado nesta sessão.
- *Crônica*: caracteriza-se essencialmente por cardiomiopatia, relacionada aos mecanismos previamente discutidos, e que representa o principal fator dose-limitante na aplicação das antraciclinas. Trata-se de uma lesão permanente dos miócitos, irreversível, dose-dependente e que surge com um tempo variado após a finalização da quimioterapia, sendo mais comum em cerca de três meses, mas existem relatos

de lesão cardíaca manifesta dez anos após o fim da quimioterapia. Geralmente, o quadro clínico inicia-se com disfunção diastólica assintomática, que posteriormente evolui para insuficiência cardíaca sistólica clinicamente manifesta. O desenvolvimento da lesão é dependente da dose cumulativa utilizada. Doses cumulativas próximas a 200mg/m² estão mais relacionadas à disfunção diastólica, geralmente assintomática. Doses próximas a 400mg/m² estão mais correlacionadas à disfunção sistólica, que pode ser fatal. Apesar de tratável, a lesão dos miócitos é irreversível.

Fatores de risco

Existem fatores de risco que são bem estabelecidos para o desenvolvimento de cardiotoxicidade crônica. Dentre eles, o principal é a dose cumulativa, tendo outros, como idade de exposição à droga, coadministração de outras drogas cardiotoxícas, doenças cardiovasculares preexistentes e irradiação mediastinal. Os fatores de risco encontram-se listados na Tabela 18.1.

É importante ressaltar que a dose cumulativa capaz de produzir cardiotoxicidade pode variar em cada organismo. Por exemplo, embora a dose máxima recomendada para a doxorrubicina seja de 550mg/m², há relatos de desenvolvimento de cardiotoxicidade com uma dose de 300mg/m²,

Tabela 18.1 – Fatores de risco para cardiotoxicidade associada às antraciclinas

Fatores de risco	Risco aumentado em caso de
Idade	Menor idade
Sexo	Feminino
Modo de administração	Injeção rápida
Dose cumulativa	Excedendo a dose cumulativa de: <ul style="list-style-type: none">• Daunorrubicina: 550 – 800mg/m²• Doxorrubicina: 400 – 550mg/m²• Epirubicina: 900 – 1.000mg/m²• Idarrubicina: 150 – 225mg/m²
Doenças cardiovasculares prévias	Hipertensão arterial, doença coronária
Irradiação mediastinal	Irradiação mediastinal precoce ou concomitante
Distúrbios hidroeletrólíticos	Hipocalcemia, hipomagnesemia

Adaptado de Kalil et al.¹.

bem como aqueles de indivíduos que utilizaram doses de 1.000mg/m², sem desenvolver cardiotoxicidade. Assim, pode ser necessária a interrupção da quimioterapia em valores inferiores ao preconizado pelas evidências, bem como podem ser atingidas doses maiores do que a máxima preconizada, se houver indicação na terapia antitumoral. A variação na resposta de cada indivíduo parece estar ligada a polimorfismos no gene da carbonil redutase, enzima que catalisa o metabolismo das antraciclinas em produtos cardiotóxicos.

Diagnóstico e monitorização

Todos os pacientes que estão sendo tratados com essa classe de quimioterápicos devem ser submetidos a exame clínico cardiovascular rigoroso e sistemático antes, durante e após o tratamento. Recomenda-se monitorização com métodos de imagem não invasivos para avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), que é o principal marcador de cardiotoxicidade por antraciclinas.

Dentre os métodos de imagem, o ecocardiograma é um dos de escolha, tanto para avaliação inicial como para seguimento. Fração de ejeção ventricular reduzida para um valor abaixo de 50%, ou abaixo de 10 pontos percentuais do basal, já indica cardiotoxicidade, devendo-se, assim, discutir a suspensão do tratamento quimioterápico. O ecocardiograma deve ser realizado antes do tratamento e repetido com três, seis e doze meses. Após o término do tratamento, a FEVE deve ser avaliada a cada dois anos, uma vez que as complicações podem surgir tardiamente. É importante ressaltar que alterações diastólicas, mesmo

sem comprometer a FEVE, já podem ser indícios de toxicidade posterior, uma vez que a lesão diastólica inicial costuma evoluir para disfunção sistólica posteriormente. Uma ressalva deve ser feita com relação ao ecocardiograma transtorácico bidimensional, que é a técnica mais utilizada: um estudo com 50 mulheres portadoras de câncer de mama, em tratamento adjuvante com trastuzumabe após quimioterapia com antraciclinas, mostrou baixa correlação entre esse método com a ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca. Entretanto, o ecocardiograma tridimensional apresenta boa correlação com a RNM, podendo ser adotado como método inicial de avaliação cardiológica e de seguimento.

Outros métodos de imagem também considerados de escolha para o diagnóstico de cardiotoxicidade e seguimento da função cardíaca, se disponíveis, são a ventriculografia radioisotópica e a RNM. A biópsia de endocárdio apresenta alta especificidade, porém a sensibilidade pode estar prejudicada pelas dificuldades relacionadas à realização do procedimento. Além disso, o fato de esse exame ser invasivo acaba tornando-o de pouco valor prático.

Outros exames complementares podem auxiliar no diagnóstico e no seguimento. Dosagem de troponina T ou do peptídeo natriurético cerebral (BNP) pode ser útil durante o tratamento, para auxiliar na detecção precoce de lesão cardíaca aguda em pacientes expostos a terapêuticas potencialmente cardiotóxicas, embora não se tenha consenso sobre sua aplicabilidade prática na literatura. São apresentadas a seguir, na Tabela 18.2, recomendações do MD Anderson, no Texas.

Tabela 18.2 – Esquema de monitoramento cardiológico para pacientes recebendo antracíclicos ou outros agentes tipo 1* (MD Anderson, Texas)

Dose acumulada de antraciclina** (mg/m ²)	Antes do tratamento	Durante o tratamento	Ao final do tratamento	Primeiro ano após o tratamento	2º ao 5º ano após o tratamento	> 5º ano após o tratamento
< 200	Sim	Quando clinicamente indicado	Sim	Controle com 1 ano	Controle com 2 e 5 anos	Quando clinicamente indicado
200 – 300	Sim	Após 200mg/m ²	Sim	Controle com 6 meses e 1 ano	Controle com 2, 3 e 5 anos	Quando clinicamente indicado
300 – 400	Sim	Após 200, 300, 350mg/m ²	Sim	Controle com 6 meses e 1 ano	Controle anual	Controle a cada 2 anos
> 400	Sim	Após 200, 300, 350 e 400mg/m ²	Sim	Controle com 3 meses, 6 meses e 1 ano	Controle anual	Controle anual

* Monitorização cardíaca inclui consulta cardiológica, avaliação da função ventricular e dosagens de troponina (essa última apenas durante o tratamento quimioterápico).

** As doses cumulativas são referentes à doxorubicina; para a mitoxantrona, multiplica-se a dose por 0,2; para a epirrubina e as preparações lipossomais, por 1,5.

Prevenção e tratamento

Várias medidas já são consolidadas no manejo da cardiotoxicidade mediada pelas antraciclinas:

- **Limitação da dose:** a dose cumulativa não deve ultrapassar 550mg/m^2 (doxorubicina e daunorrubicina) ou 800mg/m^2 (epirubicina).
- Dexrazoxano, um quelante de radicais livres EDTA-like, deve ser administrado a mulheres com câncer de mama metastático, que foram submetidas a quimioterapia com antraciclinas em dose cumulativa de 300mg/m^2 , tendo comprovado efeito de proteção cardíaca.
- Apresentações lipossomais das drogas, ou com apresentações estruturalmente modificadas como a epirubicina, reduzem a toxicidade.
- Carvedilol e inibidores da angiotensina convertase parecem estar ligados à prevenção de cardiotoxicidade e à recuperação da FEVE após o tratamento, sendo mais eficazes quando iniciados precocemente.

QUIMIOTERÁPICOS NÃO ANTRACÍCLICOS

Trastuzumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado, derivado do DNA recombinante, que se liga ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER-2), bloqueando a ligação do ligante natural e infrarregulando esse receptor. É extensamente utilizado para o câncer de mama metastático. Em ensaios clínicos, a toxicidade cardíaca ocorre em 3 a 7% nos casos de uso isolado de trastuzumabe, 27% em esquemas associados a antraciclinas e 13% nos casos de associação com paclitaxel.

O mecanismo de cardiotoxicidade relacionado ao trastuzumabe parece estar ligado aos receptores HER-2. Antigamente, costumava-se atribuir a cardiotoxicidade do trastuzumabe ao uso concomitante de antraciclinas, por ser uma associação relativamente comum. Entretanto, estudos anatomopatológicos do endomiocárdio de pacientes que sofreram lesão por trastuzumabe não evidenciaram achados típicos da lesão pelas antraciclinas. Além disso, foi comprovada cardiotoxicidade em pacientes expostos a trastuzumabe isoladamente e existem evidências que sugerem o papel dos receptores HER-2 na proteção do miocárdio:

- A sinalização HER-2 é importante para o desenvolvimento embrionário cardíaco e para a proteção de cardiotoxinas em modelos animais.

- Camundongos que tiveram os receptores HER-2 ventriculares bloqueados apresentaram sinais de cardiomiopatia dilatada, além de terem se tornado mais suscetíveis aos mecanismos cardiotóxicos das antraciclinas.
- Os níveis séricos de HER-2 estão aumentados em pacientes com falência cardíaca, o que apresenta uma relação inversa com a função do ventrículo esquerdo.

Existem fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento de cardiotoxicidade com o uso de trastuzumabe. São eles:

- Tratamento prévio ou concomitante com antraciclinas.
- Idade superior a 50 anos.
- Disfunção cardíaca preexistente.
- Índice de massa corporal elevado ($> 30\text{kg/m}^2$).
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Irradiação mediastinal.

Apresentação clínica

A toxicidade mediada pelo trastuzumabe, diferente daquela verificada nas antraciclinas, caracteriza-se por ser predominantemente assintomática, não é dose-dependente, não apresenta alterações estruturais no estudo anatomopatológico e exibe bom índice de reversibilidade após o término da terapia. Basicamente, ocorre disfunção transitória e assintomática da FEVE, embora possam ser observadas, mais raramente, manifestações clínicas de insuficiência cardíaca.

Diagnóstico e monitorização

Todos os pacientes tratados com trastuzumabe devem ser submetidos a avaliação cardiovascular criteriosa. Devem ser feitos exame clínico cardiovascular rigoroso e eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma basais antes do início do tratamento. O acompanhamento do tratamento com métodos de imagem torna-se bastante valioso, uma vez que a maioria das alterações cardiotóxicas relacionadas ao trastuzumabe não manifesta sintomas clínicos. Dentre os métodos, o ecocardiograma é aceito como o de escolha por sua praticidade, custo, disponibilidade e boa sensibilidade para detectar disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Ecocardiograma tridimensional e RNM são métodos de boa sensibilidade, apesar de terem menos valor prático que o ecocardiograma, pelas razões citadas. O acompanhamento por imagem deve ser feito antes do tratamento, e a cada três meses, ou imediatamente se houver suspeita clínica de insuficiência cardíaca. Pacientes assintomáticos com redução da FEVE em até 10% do valor normal podem continuar o tratamento, mas convém

repetir o ecocardiograma em intervalos mais curtos (mensais). Redução da FEVE em 15%, ou FEVE menor do que 30%, já indica suspensão do fármaco e medidas terapêuticas para insuficiência cardíaca.

Tratamento e prevenção

A maneira mais eficaz de se prevenir a cardiotoxicidade é mediante a monitorização eficaz do aparelho cardiovascular de todos os pacientes em tratamento, conforme previamente descrito. A maioria dos pacientes que apresentam cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe terá remissão da lesão com a suspensão do uso do fármaco e com a terapêutica tradicional para insuficiência cardíaca, com inibidores da angiotensina convertase e bloqueadores dos receptores de angiotensina ou β -bloqueadores. Apenas uma pequena parcela evoluirá para lesão cardíaca definitiva, sendo esta fortemente associada ao uso concomitante de antraciclina. Nesse caso, podem-se associar diuréticos ao esquema terapêutico previamente citado.

Por ser reversível, é possível, inclusive, reintroduzir o trastuzumabe em um novo esquema quimioterápico. Contudo, qualquer sinal de cardiotoxicidade, nesses casos, já indica suspensão definitiva da droga.

Alentuzumabe

É um anticorpo monoclonal IgG humanizado que ataca o CD52 de células tumorais e humanas, como nos linfócitos B e T. É utilizado para tratar leucemia linfóide crônica resistente a fludarabina e outras neoplasias linfoproliferativas. Um estudo realizado com portadores de linfoma T cutâneo evidenciou disfunção de ventrículo esquerdo e arritmias associadas ao alentuzumabe. Está associado a hipotensão, broncoespasmo e *rash* cutâneo na primeira semana.

Rituximabe

É um anticorpo monoclonal murino-humano quimérico, com afinidade para os antígenos CD20 de linfócitos B malignos ou normais. É utilizado para o tratamento de linfoma não Hodgkin e outras neoplasias hematológicas. A maioria dos efeitos cardiotóxicos parece estar relacionada à infusão da droga. Estes incluem hipotensão, angioedema, broncoespasmo ou hipóxia, que podem ocorrer em até 10% dos casos. Não há relatos de cardiotoxicidade tardia associada ao rituximabe.

Bevacizumabe

A cardiotoxicidade desse fármaco apresenta-se, principalmente, na forma de hipertensão arterial sistêmica (HAS)

– 4 a 35% dos pacientes –, sendo importante destacar a grande incidência de HAS grau 3 (18% dos casos); o controle dos níveis pressóricos, com o uso de anti-hipertensivos, permite a continuidade do tratamento com essa droga. A necessidade de descontinuidade do uso do fármaco acontece em 2% dos pacientes, quando se desenvolvem complicações como crise hipertensiva, encefalopatia hipertensiva e hemorragia cerebral. Angina, infarto agudo do miocárdio e eventos tromboembólicos (arteriais: 8,5%; venosos: 5 a 15,1%) também ocorrem.

A insuficiência cardíaca, por disfunção ventricular esquerda (2% dos pacientes), é resolvida com a suspensão do fármaco em grande parte dos casos. Uso pregresso de antraciclina e exposição à irradiação torácica elevam para 4% o risco de desenvolver insuficiência cardíaca, que chega a 14% com o uso simultâneo de antraciclina e bevacizumabe.

Cetuximabe

Em aproximadamente 3% dos pacientes em uso desse fármaco, podem acontecer hipotensão, urticária e broncoespasmo como reação de infusão. Utilizado concomitantemente com a 5-fluoruracila, foi evidenciada uma série de eventos cardíacos, porém, que não podem ser atribuídos exclusivamente à 5-fluoruracila.

Ciclofosfamida

Quimioterápico relacionado à cardiotoxicidade em até 20% dos pacientes, habitualmente de forma aguda e reversível, e relacionada a esquemas com doses terapêuticas elevadas (> 150mg/kg). Fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade com a ciclofosfamida são disfunção cardíaca prévia, doses elevadas do fármaco, irradiação mediastinal prévia, idosos e portadores de linfoma. O mecanismo de cardiotoxicidade da ciclofosfamida ainda não foi bem elucidado, mas parece estar relacionado à lesão endotelial ou ao vasoespasmo das artérias coronárias. A manifestação mais característica da lesão cardíaca é miocardite hemorrágica. Podem ser encontrados microêmbolos intracapilares, trombos microvasculares e isquemia. A toxicidade manifesta-se desde um derrame pericárdico assintomático a um tamponamento cardíaco com morte súbita. Usualmente, a evolução é aguda ou subaguda e reversível após suspensão do tratamento.

Cisplatina e carboplatina

Agentes alquilantes amplamente utilizados em tumores sólidos, destacando-se os tumores de pulmão, gástricos e geniturinários. A cardiotoxicidade relacionada à cisplatina é um evento incomum, uma vez que os principais

fatores limitantes da dose são ototoxicidade e nefrotoxicidade. Pode manifestar-se como arritmias, bloqueio de ramo esquerdo, síndrome coronariana aguda e maior incidência de hipertensão. O mecanismo proposto para a toxicidade da cisplatina, em estudos experimentais, é disfunção mitocondrial e apoptose. Outra hipótese para as alterações eletrocardiográficas verificadas clinicamente é que elas sejam secundárias a distúrbios hidroeletrólíticos consequentes à nefrotoxicidade desses compostos.

Ifosfamida

É associada à ocorrência de disfunção grave de VE e arritmias. Em até 17% dos pacientes, desenvolve-se insuficiência cardíaca, que pode ocorrer de 6 a 23 dias após a primeira dose de ifosfamida, dose-dependente ($\geq 12,5\text{g/m}^2$), diretamente proporcional e que, geralmente, é reversível com o manejo médico adequado. Acredita-se que o mecanismo de toxicidade seja semelhante ao da ciclofosfamida, mas há controvérsias quanto ao aumento da toxicidade com o uso prévio de antraciclina. Além disso, a excreção reduzida de metabólitos cardiotoxicos por disfunção renal, distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos é associada à toxicidade miocárdica.

Bussulfano

É utilizado em altas doses na preparação para o transplante de medula óssea. Há relato de casos de fibrose endomiocárdica e pericárdica até nove anos após o uso desse quimioterápico, usualmente em doses cumulativas maiores do que 600mg. O mecanismo de cardiotoxicidade é desconhecido.

Interferona

Composto produzido por macrófagos e linfócitos humanos, é utilizada no tratamento de melanoma, tumor de células renais, mieloma múltiplo e tumor carcinoide. Os efeitos cardiotoxicos documentados com relação ao seu uso incluem isquemia miocárdica e infarto, relacionado a pacientes que já possuíam coronariopatia prévia. Outros achados podem incluir arritmias atriais ou ventriculares em até 20% dos casos. A interferona também pode apresentar sintomas relacionados à infusão, como gripais, hipo ou hipertensão e taquicardia.

Interleucinas

O uso de altas doses de interleucina-2 (IL-2) está associado a um quadro semelhante ao do choque séptico, com aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco, e diminuição da resistência vascular periférica, com aumento

da permeabilidade capilar, ocasionando extravasamento plasmático e hipotensão.

Denileucina diftitox

É uma proteína de fusão da toxina da difteria e da IL-2, que ataca células expressando receptores para IL-2, utilizada no tratamento de linfoma de células T. Pode causar reação de hipersensibilidade, que pode ser manifestar por hipotensão, dor torácica e taquicardia. Tromboembolia venosa e trombose arterial podem ocorrer em até 11% dos casos; infarto agudo do miocárdio, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva são outras manifestações cardiovasculares relatadas.

Ácido *all-trans* retinoico

É um derivado da vitamina A, utilizado para tratar leucemia promielocítica aguda. Onze a vinte e seis por cento dos pacientes desenvolvem, nos primeiros 21 dias de uso do fármaco, a síndrome de diferenciação (antigamente chamada de “síndrome do ácido retinoico”), que pode causar febre, dispneia, derrame pleural, síndrome do desconforto respiratório, infiltrado pulmonar, edema pulmonar, insuficiência renal, hipotensão, trombose, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco, isquemia e infarto do miocárdio, havendo relatos de casos fatais. Cerca de 17% dos pacientes evoluem com diminuição da fração de ejeção.

Imatinibe

É um inibidor do domínio de tirosina-cinase da oncoproteína Bcr-Abl, dos receptores do fator de célula-tronco (c-kit) e de receptores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). É usado na leucemia mieloide crônica e em tumores estromais gastrointestinais. São incomuns relatos de cardiotoxicidade com o imatinibe, porém evidências laboratoriais comprovaram toxicidade em modelos animais. O mecanismo parece ser relacionado à inibição do Abl, que ativa apoptose. A biópsia do endomiocárdio de pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca secundária ao imatinibe mostrou lesões compatíveis com cardiomiopatia tóxica, havendo relatos de redução de até 33% da FEVE após o tratamento. Todavia, não há ensaios clínicos com evidência suficiente para identificar grupos de risco. Assim, não está oficializada a necessidade de monitorização precoce dos pacientes em tratamento com imatinibe.

Nilotinibe

Atua, assim como o imatinibe, no Bcr-Abl, no c-kit e no PDGF. É usado na segunda linha de tratamento da leucemia

mieloide crônica. Existem relatos, na literatura, de prolongamento do intervalo QT e de morte súbita consequentes ao uso desse fármaco. Recomenda-se cautela com o uso concomitante de outras drogas que possam prolongar o intervalo QT, além de monitorização do ECG dos pacientes submetidos a tratamento com essa droga.

Sorafenibe

São inibidores da tirosina-cinase, utilizados como segunda linha no tratamento de tumor de células renais e carcinoma hepatocelular. A cardiotoxicidade do sorafenibe é um evento relativamente incomum e pode manifestar-se como síndrome coronariana aguda e hipertensão arterial sistêmica, bem como eventos cardiovasculares inespecíficos, como alteração de marcadores de necrose e arritmias. O diagnóstico deve ser feito precocemente, pois essas manifestações podem ser graves e levar a óbito. Após o tratamento específico, a lesão é reversível e os pacientes estão aptos a utilizarem inibidores de tirosina-cinase novamente.

Erlotinibe e gefitinibe

Esses inibidores da tirosina-cinase são utilizados em pacientes com câncer de pulmão e pâncreas. Estão relacionados a prolongamento do intervalo QT.

Desanatibe

Indicado para o tratamento da leucemia mieloide crônica e do linfoma linfoblástico agudo, após a falência do imatinibe (é 100 vezes mais potente do que este fármaco), tem incidência de 2% de insuficiência cardíaca e de arritmias. Tem relação causal ainda não definida, mas o desanatibe é associado a quadros de dor torácica, derrame pericárdico, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Há relato de cardiomiopatia e infarto cardíaco fatal em paciente em uso desse fármaco.

Sunitinibe

A cardiotoxicidade desse fármaco é bem-documentada e evidenciada na literatura: hipertensão, disfunção de ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica e redução da fração de ejeção, que se manifestam, em média, 30,5 meses após primeira dose do medicamento. Quanto à administração do sunitinibe, deve-se ter cautela com os pacientes com insuficiência cardíaca, doença coronariana e com índice de massa corporal reduzido. As manifestações cardiovasculares são reversíveis com a diminuição ou a suspensão do tratamento e não há evidência de recorrência após

reintrodução desse fármaco. Até que mais estudos sejam realizados, é prudente proceder à avaliação seriada da FEVE, dentro de uma ampla avaliação cardiovascular, principalmente com pacientes hipertensos e com doença cardíaca prévia ou tratamento anterior com outra droga cardiotóxica, quando do uso do sunitinibe.

Lapatinibe

A cardiotoxicidade é evento raro nesse fármaco; porém, quando presente, costuma manifestar-se como redução assintomática da FEVE.

5-fluoruracila

É um pró-fármaco que precisa de ativação mediante uma complexa cadeia de reações de biotransformação. É um antagonista das pirimidinas, usado amplamente no tratamento do câncer colorretal, além de possuir ação sobre outros tumores sólidos. A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos mais frequentes desse fármaco, tendo sido documentada em até 68% dos pacientes. O mecanismo proposto é o de vasoespasma das coronárias, mas outras hipóteses incluem miocardite e efeito trombogênico secundário à citotoxicidade endotelial. Fatores de risco para o desenvolvimento da toxicidade incluem doses elevadas ($> 800\text{mg/m}^2$), infusão contínua do fármaco e coronariopatia prévia. Clinicamente, a cardiotoxicidade manifesta-se como angina, tendo relatos de infarto agudo do miocárdio e arritmias. Os sintomas cardiovasculares geralmente surgem de dois a cinco dias após o início da terapêutica e cessam cerca de 48h após a suspensão do quimioterápico e com terapia anti-isquêmica adequada. A mortalidade pela síndrome isquêmica relacionada à 5-fluoruracila varia de 2,2 a 13,3%. Não é recomendada a reintrodução dessa droga em pacientes que haviam apresentado sintomas de cardiotoxicidade, pela alta taxa de recorrência desses sintomas. Devem-se acompanhar diariamente os pacientes que já possuem cardiopatia de base e forem iniciar o tratamento.

Capecitabina

É uma fluoropirimidina metabolizada na 5-fluoruracila, sendo esse o metabólito ativo. A cardiotoxicidade é semelhante à 5-fluoruracila, com incidência de 3 a 9% relatada na literatura. Angina é a principal apresentação clínica; arritmia, infarto agudo do miocárdio e morte súbita são apresentações bem menos comuns. Alterações no ECG (supra e infradesnívelamento do segmento ST) e marcadores de necrose dentro dos valores de normali-

dade estão presentes em grande parte dos casos; a angina surge três a quatro dias após o tratamento, com a dose entre 1.500 e 2.500mg/m². Não há evidência de alterações ecocardiográficas e coronariográficas. Além disso, pacientes que já tenham experimentado cardiotoxicidade com a 5-fluoruracila, que estejam fazendo uso de oxaliplatina e que possuam doença arterial coronariana diagnosticada podem ter recorrência da toxicidade cardíaca com o uso da capecitabina.

Tamoxifeno

Está relacionado a eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular encefálico). Recomenda-se a monitorização cardiovascular dos pacientes em uso desse fármaco e com fatores de risco para eventos tromboembólicos e doença aterosclerótica.

Mitomicina

Esse agente, após sofrer redução enzimática intracelular ou química, torna-se alquilante. Então, inibe a síntese de DNA, estabelece ligações cruzadas, provoca ruptura de filamento único do DNA e quebras cromossômicas. Seu mecanismo de cardiotoxicidade não é conhecido; porém, a administração de doses acima de 30mg/m² pode levar, raramente, ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Com o uso concomitante de mitomicina e antraciclina, pode haver amplificação da cardiotoxicidade.

Paclitaxel

As principais manifestações da cardiotoxicidade são bradicardia sinusal e bloqueio atrioventricular (AV), que geralmente são assintomáticas. Quando esse fármaco é associado à doxorubicina, há relatos de desenvolvimento de cardiomiopatia, com insuficiência cardíaca afetando 20% desses pacientes, sendo a dose tóxica da doxorubicina menor do que se esse fármaco fosse administrado isoladamente. Até a dose cumulativa de 340 a 380mg/m² de doxorubicina, a associação com o paclitaxel pode ser considerada segura do ponto de vista cardiovascular. Há menor incidência de insuficiência cardíaca na associação do paclitaxel com a epirubicina quando a dose cumulativa do antracíclico não ultrapassa 1.000mg/m². Durante a aplicação do paclitaxel e posterior a ela, pode ocorrer isquemia cardíaca, mesmo em pacientes sem doença arterial coronariana, por mecanismo de vasoespasmos, na maioria dos casos, além de poder causar taquicardia ventricular e extrassístoles ventriculares durante a infusão.

Docetaxel

Em 2,3 a 8% dos pacientes em uso desse fármaco, há desenvolvimento de disfunção ventricular, com redução média de 20% na FEVE. Sua associação com a doxorubicina é bem tolerada, apesar de parecer que o docetaxel, assim como o paclitaxel, potencializa a cardiotoxicidade das antraciclinas.

Alcaloides da vinca

Apresentam hipertensão, isquemia miocárdica (entre 2 e 11 dias, no caso da vinorelbina, ou, em algumas horas, no caso da vincristina) por vasoespasmos e infarto como principais manifestações do seu potencial cardiotóxico. São mais comuns na vimblastina, mas também são observadas na vincristina e na vinorelbina.

Inibidores de topoisomerase e epidoflotoxinas

Não há relatos de cardiotoxicidade atribuída isoladamente aos fármacos dessas classes, muita embora sejam referidos *flutter* atrial e insuficiência cardíaca em pacientes que receberam irinotecano em associação com cisplatina. Etoposídeo também parece ter cardiotoxicidade relacionada à associação com cisplatina, muito embora o principal efeito limitante de dose desse fármaco seja a mielotoxicidade, e não a cardiotoxicidade.

Talidomida

No contexto da quimioterapia, a talidomida tem ações imunomoduladoras, anti-inflamatórias e inibe a angiogênese. Atualmente, tem aplicação clínica no mieloma múltiplo. A talidomida apresenta relação com tromboembolia. Em monoterapia, pode causar trombose em 5% dos pacientes. Essa porcentagem pode chegar aos 58% em pacientes com diagnóstico recente de câncer ou que usam talidomida associada à doxorubicina ou à dexametasona, sem profilaxia para fenômenos tromboembólicos.

Lenalidomida

É um análogo da talidomida e apresenta incidência de eventos tromboembólicos que varia entre 3% e 75%. É importante ressaltar os fatores que propiciam o aumento do risco de evento tromboembólico venoso em pacientes em uso da lenalidomida: uso concomitante de dexametasona; administração de eritropoietina e diagnóstico recente de neoplasia. O Quadro 18.1 apresenta os fatores de risco para eventos tromboembólicos associados à lenalidomida e à talidomida.

Quadro 18.1 – Fatores de risco tromboembólicos associados à talidomida e à lenalidomida

- | | |
|--------------------------------|---|
| • Idade avançada | • Obesidade |
| • Evento tromboembólico prévio | • Uso concomitante de dexametasona ou doxorrubicina |
| • Imobilidade | • Trombofilia hereditária |
| • Perioperatório | • Cateter venoso central |
| • Hiperviscosidade | • Diagnóstico de mieloma múltiplo |

Adaptado de Kalil et al.¹.

Bleomicina

Atua na clivagem do DNA mediante formação de um complexo que usa íons metálicos como cofator. Efeitos cardiovasculares são incomuns, embora tenham sido descritas pericardite, dor subesternal e síndrome coronariana aguda relacionadas ao seu uso.

Trióxido de arsênio

Utilizado em casos de recaídas de leucemia promielocítica. O efeito tóxico cardiovascular mais importante, relativamente comum, é o prolongamento do intervalo QT, podendo culminar em arritmias. Recomendam-se acompanhamento eletrocardiográfico diário e vigilância rigorosa do equilíbrio hidroeletrólítico em pacientes que estão sendo tratados com essa substância.

Pentostatina

É raro evento cardiotóxico com esse fármaco, sendo a isquemia e a disfunção cardíaca os relatados, quando presentes. Em associação com a ciclofosfamida, é relatada toxicidade cardiovascular aguda.

Bortezomibe

Pode causar hipotensão arterial durante a infusão. Estudo experimental recente aponta o bortezomibe como potencial causador de disfunção ventricular esquerda.

INTOXICAÇÃO POR ANTICOLINÉRGICOS

A intoxicação por efeitos anticolinérgicos é extremamente comum, tendo em vista a grande quantidade de drogas utilizadas que possuem propriedades anticolinérgicas.

Existem mais de 600 compostos documentados que apresentam essas propriedades, incluindo drogas de prescrição médica, como antidepressivos tricíclicos (ADT), hioscina, escopolamina, fenotiazinas, butirofenonas, atropina, ou extratos vegetais, compostos da beladona e outros.

Os anticolinérgicos atuam impedindo a ligação da acetilcolina com os receptores muscarínicos. Esses receptores encontram-se espalhados em músculos lisos, glândulas secretórias, corpo ciliar do olho e sistema nervoso central (SNC). Por essa razão, a intoxicação por anticolinérgicos apresenta características clínicas abundantes:

- Vasodilatação periférica.
- Anidrose.
- Taquicardia.
- Hipertermia.
- Midríase.
- Delírios e alucinações.
- Retenção urinária.
- Alterações de condução cardíacas.

No contexto da toxicologia cardiovascular, é necessário atentar para o fato de que alterações eletrocardiográficas são comuns aos diversos fármacos que podem produzir efeitos anticolinérgicos. Essas alterações incluem alargamento do QRS, prolongamento dos intervalos PR e QT e alterações de repolarização. Avaliação clínica rigorosa deve ser feita para identificar se essas alterações pertencem a uma intoxicação puramente anticolinérgica ou se caracteriza alguma outra intoxicação em que os sintomas anticolinérgicos são apenas um dos aspectos envolvidos. Por exemplo, na intoxicação por ADT, ter-se-ão manifestações cardiovasculares bem mais evidentes, ao passo que, na intoxicação por fenotiazinas, predomínio de fenômenos sedativos em associação com os anticolinérgicos.

Arritmias induzidas por intoxicação anticolinérgica devem ser tratadas com bicarbonato de sódio. Deve-se evitar o uso de quinidina ou procainamida, que podem potencializar o defeito da condução. Se a suspeita clínica for de intoxicação puramente anticolinérgica, podem-se utilizar fármacos inibidores da acetilcolinesterase como antídoto, pois a redução na metabolização do neurotransmissor reverterá os efeitos inibitórios promovidos pelos anticolinérgicos.

INTOXICAÇÃO POR ADT

Os ADT são fármacos psicotrópicos, extensamente utilizados na prática médica. Apesar de não serem mais a primeira opção no tratamento de transtornos depressivos, eles ainda são utilizados com essa indicação, bem como no tratamento de síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e dor neuropática.

O mecanismo de ação dessa classe de fármacos abrange diversas ações celulares. Dentre elas, inibição da recaptação de serotonina e norepinefrina, bloqueio dos canais de sódio rápidos no coração, antagonismo dos receptores muscarínicos, α_1 e H_1 , além de inibir circuitos gabaérgicos no SNC. Em consequência da ação de inibição dos canais de sódio cardíacos, a manifestação cardiotóxica mais proeminente nos ADT é o alargamento do QRS. Complexo QRS superior a 100mm tem relação comprovada com cardiotoxicidade relacionada ao uso de ADT, e evidências mostram ser benéfico o uso de bicarbonato de sódio nesses casos, tamanho o risco de se evoluir para arritmias graves. Outros achados eletrocardiográficos podem incluir bloqueio de ramo (mais comumente de ramo direito), prolongamento do intervalo QT e, menos frequentemente, fibrilações atrial e ventricular. *Torsades de pointes* não é um achado comum. Outra manifestação importante é a hipotensão refratária, sendo essa a principal causa de mortalidade na intoxicação por ADT. A hipotensão se dá pela redução na contração ventricular, em virtude da redução no influxo do cálcio secundária ao bloqueio dos canais rápidos de sódio, além da vasodilatação periférica causada pelo bloqueio dos receptores α_1 .

No manejo de um paciente que apresenta toxicidade por ADT, além do bicarbonato de sódio para correção das manifestações cardiovasculares, é essencial o uso de solução hipertônica e drogas vasopressoras α -adrenérgicas, como a norepinefrina, para corrigir a hipotensão. Embora os ADT tenham efeitos anticolinérgicos como parte de seu mecanismo de toxicidade, não é indicado o uso de inibidores da acetilcolinesterase, pois ocorre piora da função cardíaca. Isso reforça a necessidade de se realizar um bom diagnóstico diferencial entre um quadro de intoxicação puramente anticolinérgico e um de intoxicação por ADT, cujos elementos anticolinérgicos são apenas alguns elementos dentro de outro quadro tóxico.

INIBIDORES DA MONOAMINO-OXIDASE

Os inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) são os fármacos antidepressivos mais antigos utilizados na clínica, apresentando menos utilidade prática atualmente. Eles atuam inibindo a enzima monoamino-oxidase, promovendo, assim, redução da recaptação de serotonina, norepinefrina e dopamina. A principal repercussão cardiovascular do uso dos IMAO são as crises hipertensivas relacionadas ao consumo de tiramina pela alimentação. A tiramina é simpaticomimética e geralmente é metabolizada pela monoamino-oxidase-A presente no trato gastrointestinal.

O uso dos IMAO pode impedir essa ação e causar livre circulação sistêmica desse composto, causando o surgimento de crise hipertensiva grave. Desse modo, pacientes em terapia com IMAO precisam de restrição dietética importante. Monitorização da pressão arterial é sempre recomendada.

ANTIARRÍTMICOS

Quinidina

É um fármaco antiarrítmico antigo, com pouco uso na prática atual, em virtude de seu perfil de toxicidade e do desenvolvimento de novos fármacos. A quinidina pode apresentar toxicidades cardiovascular, gastrointestinal, neurológicas, metabólicas e imunológicas. Há relatos de morte súbita relacionada à infusão de quinidina. Os efeitos cardiovasculares mais proeminentes são distúrbios da condução, causados pela lentificação da passagem do estímulo no nó sinusal ou no AV. Em doses maiores, pode haver alargamento do QRS e prolongamento do intervalo QT. Há relatos de arritmias ventriculares, incluindo a “síncope da quinidina”, relacionados ao uso desse fármaco, podendo haver *torsades de pointes*. Há evidências que sugerem que essas arritmias podem ser fatais. Além disso, a quinidina pode induzir à hipotensão, tanto pela vasodilatação direta como pelo bloqueio α -adrenérgico. Contudo, estudos em modelos animais não conseguiram demonstrar uma lesão cardíaca diretamente relacionada ao fármaco. Deve-se monitorizar o aparelho cardiovascular de pacientes em uso desse fármaco e evitar o tratamento concomitante com outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. Bicarbonato de sódio tem eficácia comprovada no combate à cardiotoxicidade induzida pela quinidina.

Procainamida

É um antiarrítmico com maior aplicabilidade clínica do que a quinidina. Seu principal fator adverso limitante é uma síndrome lúpus-like, embora também apresente cardiotoxicidade que se manifesta semelhante à quinidina. Todavia, a maioria desses efeitos descritos só é vista em níveis tóxicos da droga ($> 30\text{mg/L}$). Nos níveis terapêuticos, podem-se observar prolongamento do QT, distúrbios de condução manifestados por prolongamento do intervalo PR, bem como alargamento do QRS. Em níveis tóxicos, podem-se verificar arritmias ventriculares potencialmente fatais, além de depressão miocárdica com disfunção sistólica. Deve-se monitorizar a função cardíaca de pacientes que utilizam esse fármaco, além de evitar a administração concomitante de outras drogas que prolongam o intervalo QT. Na Tabela 18.3, é apresentada uma lista de fármacos que promovem prolongamento do QT.

Tabela 18.3 – Fármacos que promovem prolongamento do intervalo QT

Categoria	Fármaco
Antidepressivos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina
Antibióticos	Claritromicina, eritromicina, pentamidina, esparfloxacino
Antifúngicos	Cetoconazol, miconazol, itraconazol
Agonistas/antagonistas da serotonina	Cisaprida, cetanserina, zildina
Antipsicóticos	Fenotiazina, droperidol, haloperidol
Antiarrítmicos	Procainamida, quinidina, amalina, disopiramida, amiodarona, sotalol
Vasodilatadores	Bepridil
Outros	Metadona

Adaptado de Kalil et al.¹.

Amiodarona

Esse fármaco antiarrítmico é extremamente efetivo. Há evidência de toxicidade mesmo em baixas doses (200 a 300mg/dia), mas é mais comum o desenvolvimento de toxicidade com o acúmulo de amiodarona nos tecidos, na terapia oral de longo prazo, o que não é evidenciado nas terapias venosas de curto prazo. Estima-se que, em um ano de terapia, 15% dos pacientes apresentarão efeitos colaterais e que 50% o terão em terapias de longo prazo. Bradicardia sinusal, que ocorre em 5% dos casos, e bloqueio AV podem ser provocados diretamente pela amiodarona. Pacientes idosos com bradicardia, que necessitam do uso de marca-passo, em uso de amiodarona, que tenham fibrilação atrial e que já tenham tido infarto do miocárdio anteriormente têm de se preocupar com o potencial da amiodarona de ocasionar bradicardia. Há uma preocupação com relação ao aumento do intervalo QT, no ECG, pois pode desencadear arritmias ventriculares. É fato que as mulheres apresentam maior incidência de arritmia do tipo *torsades de pointes*, apesar de se observar que esse tipo de arritmia é muito pouco frequente com o uso de amiodarona (< 1%).

BRONCODILATADORES

Teofilina

É uma metilxantina já muito utilizada no manejo da asma e que hoje tem o seu uso discutido. Os efeitos cardiovasculares mais comuns são os cronotrópicos e os ionotró-

picos positivos, relacionados à dose. Assim, as metilxantinas também estão associadas a arritmias, tendo sido documentados taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, batimentos atriais e ventriculares prematuros, taquiarritmias atriais unifocais e multifocais e taquicardias ventriculares. Destes, o mais comum é a taquicardia sinusal, que pode acontecer em até 85% dos pacientes.

β-agonistas

O uso de β-agonistas inalatórios de curta duração foi relacionado a efeitos arrítmicos em alguns estudos, por causa de um leve grau de interferência na atividade do nó sinusal. Todavia, não há relatos de nenhuma arritmia de maior gravidade com o uso desses fármacos, de modo que eles podem ser usados com segurança, pois os benefícios que trazem para os pacientes asmáticos superam esses riscos. Estudos realizados com β-agonistas de longa duração mostraram que essas drogas são seguras do ponto de vista cardiovascular.

SEDATIVOS

Benzodiazepínicos

Atuam potencializando os sistemas gabaérgicos, promovendo efeito ansiolítico em doses baixas e efeitos sedativos em doses mais elevadas. Os benzodiazepínicos comumente utilizados em medicina intensiva com fins sedativos – midazolam e lorazepam – não apresentam efeitos cardiotoxícos que chamem a atenção. Dependendo da dose administrada, podem ocorrer depressões respiratória e cardiovascular, o que ocorre pela ação central desses agentes. A intoxicação por benzodiazepínicos é marcada por letargia, amnésia e depressão cardiorrespiratória. Flumazenil é a droga capaz de reverter esses efeitos tóxicos.

Haloperidol

É um antipsicótico que atua como antagonista de dopamina e de outros neurotransmissores, em mecanismo de ação que permanece incerto. O haloperidol é comumente utilizado em casos de agitação psicomotora. Existem relatos de taquicardia ventricular polimórfica, incluindo *torsades de pointes*, como uso do haloperidol. Embora pouco frequentes, esses efeitos podem ser letais. Fatores de risco para o desenvolvimento deles incluem infusão intravenosa do fármaco, cardiomiopatia dilatada prévia, disfunção hepática, prolongamento do intervalo QT e distúrbios hidroeletrólíticos associados. Pacientes sob esses fatores de risco não deveriam fazer uso de haloperidol em doses elevadas. É importante monitorizar sistematicamente o ECG de pacientes que fazem uso desse fármaco na UTI.

Propofol

É um anestésico utilizado em UTI com fins sedativos, principalmente em pacientes em que se deseja obter despertar precoce, em decorrência da curta duração de seus efeitos. O propofol atua como amnésico, sedativo, ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. O efeito cardiovascular mais proeminente da infusão de propofol é a hipotensão, que pode acontecer em até 25% dos pacientes. Podem ocorrer também bradicardia e arritmias inespecíficas, além de hipertrigliceridemia e efeitos neuroexcitatórios.

Dexmedetomidina

É um fármaco α_2 -agonista altamente seletivo para o SNC, tendo ações ansiolíticas, sedativas e analgésicas. Não deprime o SNC. Relatos de cardiotoxicidade relacionados ao uso desse fármaco incluem hipotensão, hipertensão, bradicardia, fibrilação atrial e choque cardiogênico.

Barbitúricos

São fármacos gabaérgicos, assim como os benzodiazepínicos, porém atuam em receptores diferentes. Tiopental é ocasionalmente utilizado em UTI com fins sedativos. Hipotensão e depressão cardiorrespiratória são sintomas comuns, portanto esses fármacos devem ser usados apenas como segunda linha na sedação.

ANTIMICROBIANOS

Penicilina G procaína

A frequência com que eventos cardiotóxicos apresentam-se ainda não é identificada, porém há relatos de depressão cardíaca, vasodilatação e distúrbios de condução.

Vancomicina

Quando da infusão rápida desse antibiótico, há relatos de taquicardia e hipotensão.

Ertapeném

Esse carbapenêmico está relacionado a casos de hipertensão (1 a 2%), hipotensão (1 a 2%), dor torácica (1 a 2%) e taquicardia (1 a 2%).

Imipeném + cilastatina

Essa combinação de antibióticos é associada a casos de taquicardia em crianças (2%) e, raramente, em adultos (< 1%).

Anfotericina B

Está relacionada a casos de hipóxia e hipotensão, em casos de pacientes com cardiopatia ou doença pulmonar preexistente.

Glucantime

É um antimonial pentavalente, usado no tratamento da leishmaniose visceral. Pode ocasionar alterações eletrocardiográficas, como achatamento de onda T, alterações inespecíficas do segmento ST, prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular.

ANTI-HIPERTENSIVOS

β -bloqueadores

A maioria dos efeitos colaterais dessa classe de anti-hipertensivo tem que ver diretamente com o bloqueio dos receptores β -adrenérgicos. Pode-se destacar a precipitação ou agravamento de insuficiência cardíaca congestiva e o significativo cronotropismo negativo. O agravamento pode-se dar em pacientes descompensados e a precipitação da insuficiência cardíaca congestiva, em pacientes com disfunção miocárdica prévia, no limite da compensação cardíaca, e que a manutenção do débito cardíaco dependa, em parte, da condução simpática. Esses, porém, são eventos que ocorrem na minoria dos casos, como mostra um estudo de Packer *et al.*², em que apenas 6% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica, em uso do carvedilol, apresentaram deterioração da função cardíaca, o que demonstra o frequente benefício que essa classe de anti-hipertensivos traz aos pacientes, melhorando sua sobrevida e qualidade de vida. Há relativa contraindicação ao uso dos β -bloqueadores a pacientes com bradicardia sintomática, pois é efeito normal do fármaco a diminuição da frequência cardíaca de repouso, o desenvolvimento de bradicardia sinusal e a diminuição da condução através do nó AV, podendo acarretar em bloqueio AV; em pacientes com defeito, total ou parcial, na condução através do nó AV, podem-se desenvolver bradiarritmias graves, principalmente se estiverem em uso de outros agentes que dificultam a condução AV, como os bloqueadores de canais de cálcio e digoxina. Os β -bloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca podem causar os efeitos cardiotóxicos descritos, mas com menor frequência.

A retirada abrupta dos β -bloqueadores também pode acarretar eventos cardiovasculares, principalmente dos fármacos de curta duração. Pode haver aumento da atividade simpática, por provável efeito reflexo do período de bloqueio simpático, de intensidade tal que pode provocar

angina, infarto agudo do miocárdio e morte súbita, mesmo em pacientes sem história prévia de sintomas coronarianos.

Bloqueadores de canais de cálcio

Os fármacos não di-hidropiridínicos verapamil e diltiazem (este em menor grau) podem diminuir a contração cardíaca e lentificar a condução cardíaca. Portanto, há contraindicação relativa ao uso desses fármacos com β -bloqueadores ou em pacientes que apresentem disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, disfunção no nó sinusal e bloqueio AV de segundo ou terceiro grau. As di-hidropiridinas de curta ação têm o seu uso restringido a pacientes com insuficiência cardíaca com função sistólica comprometida, por causa da preocupação quanto ao efeito inotrópico negativo e ao aumento da atividade simpática induzida por esses fármacos. Há, na literatura, dados que merecem ser mais bem analisados quanto ao uso do nifedipino (curta duração) em pacientes após infarto agudo do miocárdio, mas o seu uso não é recomendado a eles.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina

Estão relacionados ao potencial de hipotensão; os bloqueadores dos receptores de angiotensina II são mais implicados, principalmente a telmisartana.

Diuréticos

Entre os diuréticos de alça, a torasemida apresenta potencial de alteração no ECG (2%) e dor torácica. Há evidências, na literatura, de que altas doses de tiazídicos têm relação com aumento na incidência de morte súbita.

MISCELÂNEA

Lítio

O uso desse metal em grande quantidade pode provocar arritmia cardíaca, bradicardia, hipotensão, disfunção do nó sinusal, achatamento e inversão de onda T, insuficiência cardíaca e síncope.

Digoxina

Tem associação com assistolia, taquicardia atrial, com ou sem bloqueio, dissociação AV, bloqueio AV (primeiro, segundo e terceiro graus), prolongamento do segmento PR, depressão do segmento ST, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.

Opioides

Os fármacos opioides, quando utilizados em doses terapêuticas e com o paciente deitado, não repercutirão de forma significativa nesses pacientes. De toda forma, se o paciente assume posição ortostática, poderá ter hipotensão e desmaiar, pois, mesmo em doses terapêuticas, os opioides induzem vasodilatação periférica, diminuem a resistência vascular periférica e inibem os reflexos barorreceptores, podendo ter repercussão na pressão arterial, na frequência cardíaca e no ritmo cardíaco. No uso de doses elevadas, essas repercussões tornam-se mais frequentes e evidentes. Deve-se ter cautela quanto à administração de opiáceos a pacientes com hipovolemia, pois podem acarretar agravamento do choque hipovolêmico, assim como a pacientes com *cor pulmonale*, em que há relatos na literatura de óbito, mesmo com a administração de doses terapêuticas.

Álcool

É uma das substâncias recreativas de uso mais difundido na sociedade. Possui ação depressora do sistema nervoso central. É preciso distinguir a intoxicação alcoólica aguda da crônica.

Os efeitos da intoxicação aguda por álcool dependem da quantidade da substância consumida. De 50 a 100mg/dL de álcool no sangue, o indivíduo apresenta sedação e tempos de reação lentificados. De 100 a 200mg/dL, observam-se prejuízo da função motora, fala ininteligível e ataxia. De 200 a 300mg/dL, êmese e estupor. De 300 a 400mg/dL, verifica-se o coma alcoólico. Níveis de etanol acima de 500mg/dL podem causar depressão respiratória e morte. No sistema cardiovascular, a intoxicação alcoólica aguda está relacionada à depressão significativa da contratilidade miocárdica. Esse efeito pode ser verificado no consumo moderado, ou seja, a partir de 100mg/dL.

O consumo crônico de álcool afeta profundamente a função de diversos órgãos vitais, em especial o fígado, o sistema nervoso e o coração. Os efeitos cardiovasculares do consumo crônico de álcool incluem cardiomiopatia dilatada com hipertrofia e fibrose ventricular, arritmias atriais e ventriculares e hipertensão. O etanol apresenta efeito protetor controverso para doenças coronarianas.

Cocaína

Eventos cardiovasculares relacionados ao uso da cocaína geralmente estão relacionados ao serviço de emergência, pois o uso agudo dessa substância pode provocar sérias complicações que podem levar à morte imediata do indivíduo. De toda forma, após o atendimento na unidade de emergência, muitos pacientes intoxicados agudamente terminam por serem admitidos em UTI.

Além do mais, é importante conhecer as complicações cardiovasculares do uso crônico da cocaína, apesar de a associação de cocaína com doença cardíaca crônica ser menos comum:

- **Intoxicação aguda:** vasoconstrição arterial, formação de trombos, aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio, taquicardia, hipertensão; em altas concentrações sanguíneas, o efeito inotrópico negativo pode causar depressão aguda da função ventricular esquerda e insuficiência cardíaca; arritmias ventriculares e supraventriculares, por ação direta da droga ou como consequência da isquemia miocárdica. Em 0,5% dos pacientes acometidos por dissecação de aorta, há associação com o uso de cocaína.
- **Intoxicação crônica:** pode causar aceleração no processo de aterogênese e hipertrofia ventricular esquerda, o que aumenta o risco de isquemia ou infarto agudo do miocárdio; pode ocasionar cardiomiopatia dilatada, miocardite e fibrose miocárdica.

REFERÊNCIAS

1. KALIL FILHO, R.; HAJJAR, L. A.; BACAL, F. et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 96, n. 2, suppl. 1, p. 1-52, 2011.
2. PACKER, M.; BRISTOW, M. R.; COHN, J. N. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.*, v. 334, p. 1349, 1996.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ATALLAH, E.; DURAND, J. B.; KANTARJIAN, H. et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood*, v. 110, p. 1233, 2007.
- CARDINALE, D.; COLOMBO, A.; SANDRI, M. T. et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, v. 114, p. 2474, 2006.
- CHIEN, K. R. Herceptin and the heart-a molecular modifier of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.*, v. 354, p. 789, 2006.
- CHU, T. F.; RUPNICK, M. A.; KERKELA, R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, v. 370, p. 2011, 2007.
- DI LORENZO, G.; AUTORINO, R.; BRUNI, G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann. Oncol.*, v. 20, p. 1535, 2009.
- ELLIOTT, P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin. Oncol.*, v. 33, p. S2, 2006.
- ESSEBAG, V.; REYNOLDS, M. R.; HADJIS, T. et al. Sex differences in the relationship between amiodarone use and the need for permanent pacing in patients with atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.*, v. 167, p. 1648, 2007.
- EWER, S. M.; EWER, M. S. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.*, v. 31, p. 459, 2008.
- FERNÁNDEZ, A.; SANGUINO, A.; PENG, Z. et al. An anticancer C-kit kinase inhibitor is reengineered to make it more active and less cardiotoxic. *J. Clin. Invest.*, v. 117, p. 4044, 2007.
- FIÚZA, M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2 + breast cancer. *Adv. Ther.*, v. 26, Suppl. 1, p. S9, 2009.
- FLOYD, J. D.; NGUYEN, D. T.; LOBINS, R. L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J. Clin. Oncol.*, v. 23, p. 7685, 2005.
- GERMANAKIS, I.; KALMANTI, M.; PARTHENAKIS, F. et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int. J. Cardiol.*, v. 108, p. 212, 2006.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.; HARDMAN, J. G. et al. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill. p. 569-756, 859-1034, 1035-1096, 2003.
- GUARNERI, V.; LENIHAN, D. J.; VALERO, V. et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J. Clin. Oncol.*, v. 24, p. 4107, 2006.
- HERSHMAN, D. L.; MCBRIDE, R. B.; EISENBERGER, A. et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, v. 26, p. 3159, 2008.
- HUDIS, C. A. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. *N. Engl. J. Med.*, v. 357, p. 39, 2007.
- JENSEN, S. A.; HASBAK, P.; MORTENSEN, J. et al. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J. Clin. Oncol.*, v. 28, p. 5280, 2010.
- KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*, 10. ed. São Paulo: McGraw Hill. p. 323-333, 425-439, 797-846, 2007.
- KHAKOO, A. Y.; KASSIOTIS, C. M.; TANNIR, N. et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*, v. 112, p. 2500, 2008.
- LEVINE, M. N. Trastuzumab cardiac side effects: only time will tell. *J. Clin. Oncol.*, v. 23, p. 7775, 2005.
- LIPSHULTZ, S. E.; LIPSITZ, S. R.; SALLAN, S. E. et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, v. 23, p. 2629, 2005.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) GUIDELINES. Disponível em: www.nccn.org. Acesso em: 6 abr. 2011.
- PEREZ, E. A.; RODEHEFFER, R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J. Clin. Oncol.*, v. 22, p. 322, 2004.
- SANDRI, M. T.; SALVATICI, M.; CARDINALE, D. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin. Chem.*, v. 51, p. 1405, 2005.
- SMITH, L. A.; CORNELIUS, V. R.; PLUMMER, C. J. et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*, v. 10, p. 337, 2010.
- SOLOMKIN, J. S.; MAZUSKI, J. E.; BRADLEY, J. S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infections in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.*, v. 50, n. 2, p. 133-164, 2010. [PubMed 20034345]
- WOJNOWSKI, L.; KULLE, B.; SCHIRMER, M. et al. NAD (P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*, v. 112, p. 3754, 2005.

SEÇÃO

8

Função e Farmacologia Endotelial

Intervenção Farmacológica na Microcirculação

Miguel Graciano

DEFINIÇÕES

O endotélio universalmente presente no organismo tem múltiplas funções. Exatamente por isso, ao falarmos em disfunção endotelial, devemos ser bastante precisos na definição, pois o tema pode ser muito abrangente. Na prática clínica geral, quando falamos em disfunção endotelial, estamos nos referindo à incapacidade do organismo de promover o grau de vasodilatação adequado para determinado contexto clínico ou fisiopatológico. Nessa situação, os pacientes são considerados como em um estado de hiper-reatividade vascular, ou seja, seus vasos reagem prontamente com vasoconstrição em razão da dificuldade de dilatação. Em geral, essa síndrome de disfunção endotelial ocorre em condições crônicas e ambulatoriais, como hipertensão arterial essencial, *diabetes mellitus* e síndrome metabólica.

No ambiente de terapia intensiva, o problema mais comum não é de vasoconstrição excessiva e hipertensão. Ao contrário, a situação mais corriqueira é de pacientes vasodilatados e hipotensos. Não seria de todo absurdo, nesse caso, dizer que esses pacientes sofrem de “hiperfunção” endotelial. Evidentemente, pacientes com crise hipertensiva também são objetos de cuidado de intensivistas.

Outro aspecto referente à função do endotélio é sua inter-relação com alguns sistemas de controle do organismo, como a cascata de coagulação. Dessa inter-relação foi derivado o uso da proteína C ativada no choque séptico, que faz parte da prática médica corrente e ainda suscita calorosas discussões no meio médico e acadêmico.

Embora todos esses aspectos sejam igualmente relevantes, a busca da abrangência pode comprometer a eficácia de se cuidar de um problema. Assim, neste capítulo, discutiremos essencialmente os aspectos relativos à regulação da microcirculação na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), seja ela de origem infecciosa ou não. Comentários eventuais que considerem os outros aspectos da fisiologia do endotélio serão devidamente ressaltados.

Define-se choque como um estado caracterizado pelo provimento inadequado de oxigênio e nutrientes para as necessidades metabólicas dos tecidos¹. Em geral, classifica-se o choque em quatro tipos: hipovolêmico, cardiogênico, distributivo e obstrutivo.

O tipo hipovolêmico compromete a oferta de oxigênio e nutrientes, isto é, a perfusão dos tecidos, porque a diminuição da volemia compromete o enchimento das câmaras cardíacas, o volume sistólico, o débito cardíaco, a pressão arterial e, consequentemente, a perfusão sistêmica.

No tipo cardiogênico, o débito cardíaco insuficiente decorre de defeito da bomba *per se*.

No tipo obstrutivo, ocorre impedimento à circulação do sangue, por exemplo, por pericardite constrictiva.

Neste capítulo, trataremos exclusivamente do choque do tipo distributivo, que é o que ocorre na sepse/SIRS. O choque distributivo representa um estado no qual o organismo perde sua capacidade de autorregular o fluxo sanguíneo¹. É importante observar que, como nessa situação há inadequação do volume circulante devido à vasodilatação generalizada, advém hipovolemia relativa, a qual é corrigida

pela ressuscitação por fluidos. Essa ressuscitação é um dos pilares atuais do tratamento do choque no contexto da inflamação sistêmica.

Trataremos aqui exclusivamente do uso de agentes farmacológicos vasoativos no tratamento dessa enfermidade. Embora focalizemos esse aspecto em particular, sua importância não é marginal. Os agentes vasoativos têm papel fundamental na preservação da circulação em seus aspectos cruciais, como débito cardíaco, pressão arterial e perfusão de órgãos vitais, com reflexo positivo na diminuição da mortalidade de pacientes graves². No entanto, além desse aspecto fundamental, os agentes vasoativos podem ser relevantes no tratamento da disfunção primária da sepse, isto é, no descontrole da microcirculação *per se*, que é a causa do aporte inadequado de nutrientes e oxigênio aos tecidos, conforme discutiremos a seguir.

CONTROLE DA MICROCIRCULAÇÃO

Conforme mencionado anteriormente, no choque séptico ocorre um desajuste entre a oferta de oxigênio (DO_2) e sua demanda pelos tecidos (VO_2). Quando a maior extração de oxigênio pelos tecidos não consegue mais compensar a oferta insuficiente, cessa a respiração mitocondrial, situação conhecida como disóxia³. Esse tipo de informação pode levar a um raciocínio simplista de que o aumento da DO_2 determina, inexoravelmente, melhor oxigenação dos tecidos. Infelizmente, embora o mesmo raciocínio possa ser correto para o choque hemorrágico⁴, ele é inadequado para a correta compreensão do que ocorre no choque séptico. De fato, na sepse, maior DO_2 nem sempre corresponde a melhor oxigenação dos tecidos^{5,6}. Qual o motivo de tal discrepância? Duas hipóteses têm sido aventadas. Uma delas se refere à incapacidade da mitocôndria de proceder à respiração apesar da oferta adequada de oxigênio. Nesse caso, existe doença mitocondrial e esse tipo de disfunção tem sido denominada hipóxia citopática⁷. Outra anormalidade que determina má utilização de oxigênio pelos tecidos é o mau funcionamento da microcirculação, que pode ser entendido em uma analogia à disfunção pulmonar na síndrome do desconforto respiratório agudo (ou do adulto, SDRA). Na SDRA, ocorre uma inadequação entre a ventilação e a perfusão pulmonar devido ao *shunt* de sangue que ocorre em áreas perfundidas, mas não ventiladas. Na sepse, há um desajuste entre áreas da microcirculação que são perfundidas, mas nas quais não ocorre extração de oxigênio. Desta forma, na microcirculação mal funcionante, existem verdadeiros *shunts* circulatórios e a pressão parcial de oxigênio (PO_2)

pode ser maior em vênulas distais que na microcirculação⁸. Esse fato parece se dever à contribuição do sangue que perfundiu capilares “shuntados” e não sofreu extração de oxigênio. A esse fenômeno se dá, usualmente, o nome de *shunting*⁹. Em que pese essa diferenciação, as disóxias por *shunting* ou citopáticas podem coexistir ou mesmo se suceder temporalmente na sepse, o que levou alguns autores a cunharem o nome de síndrome da disfunção microcirculatória e mitocondrial (SDMM)¹⁰.

Comprovação direta da disóxia na sepse foi obtida em um estudo que mostrou que a PO_2 medida na musculatura esquelética é maior na sepse que no choque cardiogênico ou na infecção sem inflamação sistêmica¹¹. Esse achado é compatível com a *shuntagem* e má utilização de oxigênio pela microcirculação na sepse. Estudos em outros territórios vasculares comprovam esses achados. Por exemplo, no intestino ou no coração, a diferença entre PO_2 em capilares (menor) e em vênulas (maior), ou *gap* de PO_2 , é maior na sepse que no choque circulatório e, nesse tipo, ela é corrigida após ressuscitação com fluido^{12,13}.

O óxido nítrico (NO) está no cerne da desregulação da microcirculação da sepse. De fato, nessa condição, ocorre ativação da forma induzível da óxido nítrico sintetase (iNOS) pelos produtos bacterianos e liberação maciça de NO, causando vasodilatação generalizada. Corroborando esses fatos, verificou-se que animais *knock-out* para iNOS, ou seja, que não têm o gene para iNOS, não desenvolvem fenômenos hemodinâmicos típicos de sepse quando infectados¹⁴. Além disso, o uso de um inibidor específico da iNOS* também é eficaz na prevenção do desarranjo vascular típico da sepse¹⁵. Vale lembrar que esse é um possível papel benéfico do corticosteroide no tratamento do choque séptico, uma vez que os glicocorticosteroides inibem a iNOS. Deve-se ressaltar, no entanto, que o NO ainda pode ser benéfico na sepse, por exemplo, por permitir a abertura de áreas “shuntadas” da microcirculação, como veremos adiante.

O fato de haver áreas perfundidas da microcirculação nas quais não há extração de oxigênio, as áreas “fracas” ou “shuntadas”, traz outra consequência prática imediata. As medidas empregadas na clínica para avaliar tanto a oferta como o consumo de oxigênio consideram o organismo como um todo e não têm como medir as particularidades da microcirculação. Assim, confiamos em sinais simples para avaliar a perfusão deficiente de diferentes órgãos: diminuição do nível de consciência, hipotensão, oligúria, acidose, hiperlactatemia. No entanto, conquanto

* Inibidor exclusivo da iNOS; não afeta a óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), que é constitutiva do vaso.

sejam úteis, esses são marcadores tardios de lesão celular e podem ser detectados quando o paciente já passou da fase em que a terapêutica pode ser eficaz. Um exemplo desse paradigma é a busca incessante pelos nefrologistas de um marcador celular precoce de lesão renal aguda que a detecte antes do aumento da creatinina ou da oligúria se manifestarem. Segundo essa linha de raciocínio, mesmo marcadores mais fidedignos da DO_2 (por exemplo, débito cardíaco) ou do consumo de oxigênio (por exemplo, saturação venosa de oxigênio [SvO_2]) não espelham a situação na microcirculação. Como a SvO_2 mede a saturação de todos os capilares perfundidos e considerando-se que, na sepse, vários desses leitos estão “shuntados”, ela pode conferir um resultado otimista demais porque parte desse oxigênio simplesmente atravessou incólume a microcirculação, sem refletir a extração que seria adequada para as necessidades metabólicas do paciente. Já vimos, ao estudar uma rede capilar particular, que a maior PO_2 na vênula pode não medir adequadamente a extração de oxigênio pelo tecido. Deve-se lembrar, no entanto, que uma SvO_2 baixa é informativa e demanda que um aumento da DO_2 seja provido¹⁶. O fato de o uso da SvO_2 não se traduzir, necessariamente, em benefício clínico pode refletir o fenômeno anteriormente descrito⁵. Por outro lado, os resultados benéficos observados quando se focam alvos precoces no tratamento da sepse pode simplesmente significar que o tratamento ocorreu em uma janela de oportunidades, quando ainda não há lesão celular grave ou comprometimento mais extenso da função da microcirculação¹⁷. De qualquer forma, não dispomos atualmente de uma medida prática que reflita fidegnamente o estado da microcirculação e o grau de “shuntagem” presente. A capnometria é o que se aproximaria dessa medida, porém ainda carece de maior validação clínica¹⁸.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DISFUNÇÃO MICROCIRCULATORIA

Vasodilatadores

Conforme mencionamos, o tratamento do choque com medidas que visam aumentar a DO_2 (por exemplo, uso de dobutamina) nem sempre resulta em melhores desfechos clínicos. Essa observação, associada ao conhecimento da existência de áreas fracas ou “shuntadas” na microcirculação, levou à especulação racional de que o uso de vasodilatadores na sepse poderia ajudar a recrutar áreas perfundidas, mas não disponíveis para ofertar oxigênio,

e conferir melhora clínica. Como o choque séptico é um estado de vasodilatação, o uso de vasodilatadores só se justifica depois do emprego das medidas usuais padrão, isto é, ressuscitação volêmica e uso de vasoconstritores. Discutiremos o uso de prostaciclina, óxido nítrico e nitrato nesse contexto.

No choque séptico, há um verdadeiro derramamento de NO na circulação e, nesse sentido, o bloqueio do NO faria mais sentido, a princípio, do que o aumento de sua oferta. De fato, tentou-se empregar clinicamente um inibidor da síntese de NO, o L-NMMA, na sepse. Apesar de melhorar parâmetros hemodinâmicos, como pressão arterial, e diminuir a necessidade de vasopressores, esse agente conferiu maior mortalidade e os estudos tiveram de ser interrompidos por questões éticas^{19,20}. Já mencionamos que o uso de inibidores mais seletivos da iNOS podem conferir resultados mais promissores²¹, mas esses estudos são experimentais. Na mão oposta de raciocínio, o uso de doadores de NO poderia ajudar a recrutar áreas “fracas” da microcirculação.

Pode parecer um contrassenso, em pacientes inundados de NO, que a oferta de mais NO seja produtiva. No entanto, já se observou em pacientes sépticos que a administração tópica de acetilcolina promove correção das anormalidades microcirculatórias sublinguais²², o que comprova que, mesmo na sepse, o endotélio ainda responde ao NO (a acetilcolina age promovendo a liberação de NO). Além disso, esse estudo mostrou que os pacientes com maior desarranjo na microcirculação tinham o pior prognóstico. Corroborando esse raciocínio, um estudo clínico pequeno demonstrou que a nitroglicerina intravenosa, quando usada corretamente, pode melhorar a perfusão microcirculatória e até mesmo diminuir a mortalidade. É de suma importância ressaltar que, nesse estudo, algumas medidas foram tomadas antes de se usar a nitroglicerina intravenosa. Primeiramente, todos os pacientes receberam glicocorticosteroide para inibir a estimulação generalizada da iNOS. A seguir, os pacientes foram expandidos com volume segundo metas preestabelecidas. Se, ainda assim, a DO_2 era inadequada, recebiam dobutamina e, posteriormente, norepinefrina, também segundo metas preestabelecidas. Somente então, depois de “otimizados hemodinamicamente”, recebiam nitroglicerina. Embora esse estudo seja pequeno, ele abre uma avenida de oportunidades para o uso de vasodilatadores no arsenal terapêutico da sepse. Além disso, conforme mencionamos anteriormente, estudos experimentais em animais mostraram que doadores de NO melhoram a função microcirculatória. Deve-se observar, no entanto, que um estudo duplo-cego e randomizado não confirmou os efeitos benéficos da nitroglicerina na sepse²³. Portanto,

apesar de todo o racional, o uso de vasodilatadores na sepse deve, por hora, ser considerado ainda experimental.

Um agente vasodilatador relativamente bem estudado no tratamento do choque distributivo da sepse é a prostaciclina. No entanto, nenhum dos estudos avaliou desfechos duros como mortalidade, e sim apenas benefícios fisiológicos. Entre os estudos que mostram efeitos benéficos das prostaciclina, podemos citar um no qual seu emprego, após uso otimizado de dobutamina com fluidos, conferiu melhora da perfusão gástrica²⁴. Curiosamente, um estudo mostrou que, quando a maior DO_2 conferida pelo uso de prostaciclina é acompanhada de aumento na extração de oxigênio, a mortalidade aumenta muito²⁵. Esse dado interessante parece denotar que o uso de prostaciclina pode desmascarar uma carência tecidual de oxigênio preexistente e oculta devido à presença de *shunts* microcirculatorios.

Um aspecto relevante para o uso de vasodilatadores na microcirculação deriva de que a vasoconstrição excessiva, sem oposição, pode fechar completamente a microcirculação, piorando a hipóxia tecidual. Nesse contexto, a vasodilatação pode promover a abertura de canais pré-glomerulares que permitam algum fluxo capilar. Isso ocorre porque a vasodilatação arteriolar aumenta a pressão de abertura da microcirculação como resultado de uma menor queda da pressão pós-arteriolar e pré-capilar²⁶. Substanciando essas informações, observou-se que, em voluntários saudáveis com autorregulação intacta, a norepinefrina, mesmo aumentando a pressão arterial, foi incapaz de elevar a pressão de perfusão cerebral estimada. No mesmo estudo, percebeu-se que o nitrato aumentou a perfusão cerebral, apesar de reduzir a pressão arterial média²⁷.

Vasoconstritores

O uso de vasoconstritores no choque séptico já está bem estabelecido. Trataremos aqui do tema atualmente mais controverso que é o uso de vasopressina nesse contexto. Também será discutido um recente trabalho que compara o uso de norepinefrina com dopamina em choque de etiologia variada.

A vasopressina (ADH) é normalmente secretada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário em resposta ao aumento de tonicidade do líquido extracelular. Além dos receptores V2 em túbulos renais, a vasopressina também age nos receptores V1 dos vasos, causando vasoconstrição e aumento de pressão arterial. Sabe-se que, em situações de hipovolemia, o estímulo à secreção de vasopressina oriundo de sensores de volume suplanta o estímulo osmótico. Aliás, essa é a base fisiopatológica que explica a presença de hiponatremia em insuficiência cardíaca, cirrose hepática ou síndrome nefrótica, em que a diminuição do

volume arterial efetivo determina a liberação não osmótica de ADH. Em virtude dessa duplicidade de efeitos, a vasopressina tanto pode ser usada no tratamento do *diabetes insipidus* quanto para corrigir disfunções vasomotoras. Entre essas últimas indicações, estão o sangramento digestivo por varizes de esôfago, a síndrome hepatorenal e o choque refratário. Trataremos aqui apenas do seu uso no choque.

Algumas séries de casos abertas e não randomizadas mostraram que a vasopressina pode melhorar a hemodinâmica de pacientes com choque refratário, principalmente quando utilizada como segundo agente pressor²⁸⁻³⁵. Observou-se também, em alguns relatos de caso, êxito com o uso intravenoso em *bolus* de vasopressina em pacientes com choque anafilático sem resposta à epinefrina³⁶⁻³⁸. Um estudo randomizado comparou o uso de duas doses de vasopressina como segundo agente pressor em choque grave e mostrou que a dose mais elevada (0,067 *versus* 0,033 UI/min) era mais eficaz para elevar a pressão arterial sem aumentar a taxa de efeitos colaterais³⁹. A terlipressina, um análogo da vasopressina com meia-vida mais prolongada (6h), usado para tratamento de complicações da insuficiência hepática, foi testado na sepse⁴⁰⁻⁴¹. Em alguns estudos abertos, a terlipressina melhorou o perfil hemodinâmico e diminuiu a necessidade de vasopressores adrenérgicos⁴²⁻⁴⁵. Um problema do uso da terlipressina é a hipotensão de rebote. Outros empecilhos são os efeitos colaterais, como isquemia coronária e mesentérica, isquemia com necrose de pele no caso de injeção em veia periférica, vasoconstrição pulmonar e hiponatremia.

Em que pesem as informações relatadas, os melhores dados relativos ao uso da vasopressina no choque grave vêm do estudo multicêntrico *Vasopressin and Septic Shock Trial* (VASST), com 778 pacientes, que avaliou o uso de vasopressina em baixas doses (0,01 a 0,03 UI/min) com norepinefrina (5 a 15 µg/min) em pacientes com choque séptico⁴⁶. O desfecho primário era mortalidade aos 28 dias e não diferiu entre os grupos (35% para vasopressina e 39% para norepinefrina, $p = 0,26$). Não houve diferença entre os grupos em relação ao número de dias sem insuficiência renal, definida como creatinina maior que 2mg/dL, ou efeitos colaterais graves como isquemia miocárdica, intestinal ou digital.

Em uma análise *post hoc*, os autores analisaram o efeito da vasopressina no desfecho de pacientes com IRA definida pelo critério RIFLE⁴⁷ no dia do início da infusão de vasopressina. Nesse estudo, pacientes que estavam em terapia renal substitutiva e não eram renais crônicos foram categorizados como F (falência) pelo critério RIFLE. Entre os pacientes que se encaixaram na categoria R (risco), os que usaram vasopressina apresentaram me-

nor mortalidade quando comparados à norepinefrina (30% *versus* 55%, respectivamente). No entanto, esses resultados não resistiram a uma análise multivariada, embora permanecessem próximos de significância estatística. Não houve diferença entre os braços do estudo quando foram comparadas as categorias mais avançadas de insuficiência renal aguda, a I (insulto ou lesão) e a F (Falência). Curiosamente, no estudo VASST original, uma hipótese pré-especificada era que a vasopressina seria benéfica justamente para os pacientes mais graves, o oposto do que foi encontrado. De fato, a mortalidade nos pacientes tratados com vasopressina era significativamente menor nos pacientes com choque séptico menos grave (definido como necessitando de infusão de uma dose de norepinefrina de 5 a 14 µg/min). Já nos pacientes com necessidade de norepinefrina acima de 15 µg/min não houve benefício com o uso da vasopressina nos grupos I e F de RIFLE de admissão no estudo. Consequentemente, foi levantada a hipótese, ainda a ser provada, de que o uso de vasopressina é benéfico antes da instalação de lesão em órgão-alvo. Uma conclusão mais imediata do estudo é que não há maior risco em se usar vasopressina do que norepinefrina no choque séptico, respeitadas as doses empregadas nesta pesquisa.

Ainda considerando a escolha de vasopressores no tratamento do choque, foi recentemente publicado um estudo extenso, multicêntrico e randomizado (estudo SOAP II) que comparou o uso de dopamina *versus* norepinefrina como primeira escolha no tratamento do choque, definido como pressão arterial média < 70 mmHg ou pressão sistólica < 100 mmHg, após ressuscitação volêmica adequada, em pacientes com evidência de disfunção de órgãos-alvo⁴⁸. Nesse estudo, que incluiu 1.697 pacientes, aqueles que estivessem em uso de vasopressores há mais de 4h ou que apresentassem arritmia grave foram excluídos. Não houve diferença entre os grupos no que se refere ao desfecho primário (mortalidade aos 28 dias). De fato, no grupo em uso de dopamina, a mortalidade foi de 52%, contra 48% no grupo em uso de norepinefrina ($p = 0,10$). Entretanto, embora não houvesse diferença de mortalidade no subgrupo com choque séptico ($n = 1.044$), a mortalidade dos pacientes com choque cardiogênico foi maior no grupo que usou dopamina ($n = 280$, $p = 0,03$). Esse aumento de mortalidade foi associado a um número maior de arritmias nesse grupo, em particular fibrilação atrial (20% *versus* 11%, $p < 0,001$). Não houve diferença entre os grupos no que se refere a outros efeitos colaterais, como isquemia de pele ou oclusão arterial. Essa observação contrasta com as diretrizes conjuntas do American College of Cardiology e da American Heart Association, que recomendam dopamina como agente pressor de primeira escolha no infarto agudo do miocárdio⁴⁹. Portanto,

à luz desse conhecimento atual, aquela recomendação deve ser vista com cautela. Além disso, embora os pacientes com choque séptico não tenham apresentado maior mortalidade com o uso de dopamina, esse agente também acarretou maior incidência de arritmias nos sépticos e, portanto, é melhor evitar a dopamina também nesse grupo de pacientes.

TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL

É difícil separar a disóxia derivada de má adequação da perfusão capilar daquela derivada de efeito citopático mitocondrial. Essa dicotomia não impede, no entanto, que se procurem meios de melhorar a utilização de oxigênio pelas células. Nessa linha, vários estudos experimentais têm analisado o efeito da poli (ADP-ribosil) polimerase (PARP) na sepse com resultados conflitantes⁵⁰. Na mesma linha, estudos experimentais foram conduzidos avaliando o efeito da inativação da pirovato desidrogenase na sepse⁵¹. Essa área do conhecimento, entretanto, ainda se encontra na infância.

REFERÊNCIAS

1. PINSKY, M. R. Goals of resuscitation from circulatory shock. In: RONCO, C.; BELLOMO, R.; BRENDOLAN, A. (eds.) *Contributions to Nephrology*. v. 144. Basel: Karger, 2004.
2. MARTIN, C. et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit. Care Med.*, v. 28, p. 2758-2765, 2000.
3. ROBIN, E. D. Of men and mitochondria: coping with hypoxic dysoxia. The 1980 J. Burns Amberson lecture. *Am. Rev. Respir. Dis.*, v. 122, p. 517-531, 1980.
4. SHOEMAKER, W. C. et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, v. 94, p. 1176-1186, 1988.
5. GATTINONI, L. et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ collaborative group. *N. Engl. J. Med.*, v. 333, p. 1025-1032, 1995.
6. HAYES, M. A. et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, v. 330, p. 1717-1722, 1994.
7. FINK, M. Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, v. 110, p. 87-95, 1997.
8. SHONAT, R. D.; JOHNSON, P. C. Oxygen tension gradients and heterogeneity in venous microcirculation: a phosphorescence quenching study. *Am. J. Physiol.*, v. 272, p. H2233-H2240, 1997.
9. INCE, C.; SINAASAPPEL, M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit. Care Med.*, v. 27, p. 1369-1377, 1999.
10. SPRONK, P. E.; KANORE-EDUL, V. S.; INCE, C. Microcirculatory and mitochondrial distress syndrome (MMDS): a new look at sepsis. In: PINSKY, M. R.; PAYEN, D. (eds.) *Update in Intensive Care Medicine: functional hemodynamic monitoring*. London: Springer, 2006.

11. BOEKSTEGERS, P. et al. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 22, p. 640-650, 1994.
12. SINAASAPPEL, M.; VAN ITERSSEN, M.; INCE, C. Microvascular oxygen pressure in the pig intestine during haemorrhagic shock and resuscitation. **J. Physiol.**, v. 514, p. 245-253, 1999.
13. INCE, C. et al. Heterogeneity of the hypoxic state in rat heart is determined at capillary level. **Am. J. Physiol.**, v. 264, p. H294-H301, 1993.
14. HOLLENBERG, S. M. et al. Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. **Circ. Res.**, v. 86, p. 774-778, 2000.
15. SIEGEMUND, M. et al. The NO donor SIN-1 improves intestinal-arterial P(CO(2)) gap in experimental endotoxemia: an animal study. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 51, p. 693-700, 2007.
16. VINCENT, J. L. Hemodynamic support in septic shock. **Intensive Care Med.**, v. 27, suppl. 1, p. S80-S92, 2001.
17. RIVERS, E. et al. Early goal-directed therapy collaborative group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 1368-1377, 2001.
18. MARIK, P. E.; BANKOV, A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. **Crit. Care Med.**, v. 31, p. 818-822, 2003.
19. BAKKER, J. et al.; on behalf of the Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study n. 144-002). **Crit. Care Med.**, v. 32, n. 1, p. 1-12, 2004.
20. LÓPEZ, A. et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. **Crit. Care Med.**, v. 32, p. 21-30, 2004.
21. PITTNER, A. et al. Mechanisms of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibition-related improvement of gut mucosal acidosis during hyperdynamic porcine endotoxemia. **Intensive Care Med.**, v. 29, p. 312-316, 2003.
22. DE BACKER, D. et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 166, p. 98-104, 2002.
23. BOERMA, E. C. et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. **Crit. Care Med.**, v. 38, p. 93-100, 2010.
24. RADERMACHER, P. et al. The effects of prostacyclin on gastric intramucosal pH in patients with septic shock. **Intensive Care Med.**, v. 21, p. 414-421, 1995.
25. BIHARI, D. et al. The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. **N. Engl. J. Med.**, v. 317, p. 397-403, 1987.
26. TAYLOR, A. E.; MOORE, T. M. Capillary fluid exchange. **Am. J. Physiol.**, v. 277, p. S203-S210, 1999.
27. MOPPETT, I. K. et al. Effects of norepinephrine and glyceryl trinitrate on cerebral haemodynamics: transcranial Doppler study in healthy volunteers. **Br. J. Anaesth.**, v. 100, p. 240-244, 2008.
28. MUTLU, G. M.; FACTOR, P. Role of vasopressin in the management of septic shock. **Intensive Care Med.**, v. 30, p. 1276, 2004.
29. SHARSHAR, T. et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. **Crit. Care Med.**, v. 31, p. 1752, 2003.
30. LANDRY, D. W. et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. **Crit. Care Med.**, v. 25, p. 1279, 1997.
31. LANDRY, D. W. et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. **Circulation**, v. 95, p. 1122, 1997.
32. TSUNAYOSHI, I. et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. **Crit. Care Med.**, v. 29, p. 487, 2001.
33. MALAY, M. B. et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. **J. Trauma**, v. 47, p. 699, 1999.
34. DÜNSER, M. W. et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. **Circulation**, v. 107, p. 2313, 2003.
35. PATEL, B. M. et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. **Anesthesiology**, v. 96, p. 576, 2002.
36. KILL, C.; WRANZE, E.; WULF, H. Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. Two case reports. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 134, p. 260, 2004.
37. SCHUMMER, C.; WIRSING, M.; SCHUMMER, W. The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. **Anesth. Analg.**, v. 107, p. 620, 2008.
38. HUSSAIN, A. M. et al. Vasopressin for the management of catecholamine-resistant anaphylactic shock. **Singapore Med. J.**, v. 49, p. e225, 2008.
39. TORGENSEN, C. et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. **Intensive Care Med.**, v. 36, p. 57, 2010.
40. ALBANÈSE, J. et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. **Crit. Care Med.**, v. 33, p. 1897, 2005.
41. KAM, P. C.; WILLIAMS, S.; YOONG, F. F. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. **Anaesthesia**, v. 59, p. 993, 2004.
42. O'BRIEN, A.; CLAPP, L.; SINGER, M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. **Lancet**, v. 359, p. 1209, 2002.
43. LEONE, M. et al. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. **Shock**, v. 22, p. 314, 2004.
44. RODRÍGUEZ-NÚÑEZ, A. et al. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. **Intensive Care Med.**, v. 30, p. 477, 2004.
45. MORELLI, A. et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. **Intensive Care Med.**, v. 30, p. 597, 2004.
46. RUSSELL, J. A. et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. **N. Engl. J. Med.**, v. 358, p. 877, 2008.
47. GORDON, A. C. et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. **Intensive Care Med.**, v. 36, p. 83-91, 2010.
48. DE BACKER, D. et al.; on behalf of SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. **N. Engl. J. Med.**, v. 362, p. 779-789, 2010.
49. ANTMAN, E. M. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 44, p. E1-E211, 2004.
50. GERÖ, D.; SZABÓ, C. Poly(ADP-ribose) polymerase: a new therapeutic target? **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v. 21, p. 111-121, 2008.
51. STEHR, A. et al. Effect of combining nicotinamide as a PARS-inhibitor with selective iNOS blockade during porcine endotoxemia. **Intensive Care Med.**, v. 29, p. 995-1002, 2003.

Farmacoterapia das Tromboses Venosa e Arterial

Anticoagulantes

Fábio Mendonça Xavier Andrade ♦ Ingrid Catharine Costa de Sant'Ana ♦ Larissa Tiziane de Almeida Pereira ♦ Hyder Aragão de Melo

INTRODUÇÃO

A coagulação sanguínea faz parte de mecanismos hemostáticos em que há formação de uma massa sólida composta de fibrina, onde ficam aderidos elementos figurados do sangue. Essa coagulação dentro de um vaso é chamada de trombo e o processo, conhecido como trombose.

O trombo pode ser arterial ou venoso. Na formação do trombo arterial, estão envolvidas, essencialmente, as plaquetas, atribuindo a ele um aspecto esbranquiçado, podendo ser denominado, também, trombo branco. Já no trombo venoso, estão envolvidos fatores de coagulação, que desencadeiam a formação de uma rede de fibrinas capaz de aprisionar células sanguíneas, principalmente eritrócitos, dando-lhe uma coloração avermelhada. Esse trombo então é também chamado de trombo vermelho.

Os anticoagulantes são fármacos utilizados para prevenir a formação desses trombos sanguíneos, podendo ser orais ou injetáveis. Dentre os orais, a varfarina é o fármaco mais importante e utilizado. Já os anticoagulantes injetáveis têm como exemplo as heparinas não fracionadas (HNF) e as de baixo peso molecular (HBPM).

Os anticoagulantes são indicados nos casos de prevenção de trombose em imobilização prolongada, hemodiálise, procedimentos cirúrgicos, próteses mecânicas, trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar, fibrilação atrial, angina instável, entre outros.

O uso de anticoagulantes orais na prevenção de processos tromboembólicos tem aumentado consideravel-

mente nos últimos anos. Muitos estudos, a partir de então, têm se voltado para as consequências médicas que decorrem do uso desse tratamento.

A utilização da HBPM também vem aumentando, principalmente na anticoagulação transitória, apresentando menor risco de complicações e, dessa forma, vem substituindo a HNF subcutânea em casos de pacientes de alto risco, como nos de próteses mecânicas. Há uma tendência a indicar a HBPM a cardiopatas ou em situações de menor risco à trombose, que incluem fibrilação atrial permanente, hipertensão pulmonar, acidente vascular prévio e durante a cardioversão elétrica.

Classicamente, dá-se grande importância às interações farmacológicas de anticoagulantes com outros medicamentos, tanto por indução ou inibição enzimática quanto por competição, pela união de proteínas plasmáticas ou modificação da flora intestinal. Ao prescrever um anticoagulante, é necessário avaliar o custo-benefício. Recomenda-se conhecer a existência de fármacos considerados preferidos para a sua associação com anticoagulantes, principalmente orais e seus equivalentes, dentro de cada grupo terapêutico, o que facilita evitar as possíveis interações.

Os anticoagulantes são peças-chave na prevenção e no tratamento da tromboembolia venosa. Esta representa um espectro de doenças, que inclui trombose venosa profunda, trombose associada a cateteres venosos centrais e, a complicação mais grave, tromboembolia pulmonar (TEP). Tanto episódios assintomáticos quanto aqueles clinicamente aparentes em pacientes hospitalizados estão associados

à fatalidade. A trombose venosa profunda (TVP) é definida como a obstrução ao fluxo sanguíneo pela formação de um trombo nas veias do sistema profundo. A TVP afeta com maior frequência os membros inferiores, porém também pode ocorrer na veia cava, nas veias jugulares internas, no seio cavernoso e nos membros superiores. Sua ocorrência pode levar a complicações, como a síndrome pós-trombótica e a embolia pulmonar, essa última consistindo na principal causa de óbitos evitáveis em leitos hospitalares.

A TVP é uma doença de alta prevalência e ocorre principalmente como complicação de outro processo patológico, como neoplasias, infecções, pós-operatório de grandes cirurgias, traumas e imobilizações prolongadas dos membros inferiores. Também pode ocorrer de forma espontânea, sem qualquer associação a outras doenças, como é observado nas trombofilias hereditárias.

HEMOSTASIA E TROMBOSE

A hemostasia é uma resposta fisiológica, caracterizada por mecanismos bem-regulados, que, além de manter a fluidez do sangue dentro do vaso íntegro, induz um tampão hemostático rápido e localizado quando há lesão vascular.

Em caso de lesão, ocorre, inicialmente, vasoconstrição arteriolar, seguida de adesão e ativação de plaquetas, com posterior formação de fibrina.

A aderência e a ativação plaquetária ocorrem via fator de von Willebrand no local do trauma após exposição da matriz extracelular subendotelial, o que resulta na liberação de grânulos secretórios de ADP e tromboxano A₂. Esses produtos recrutam mais plaquetas, ocasionando agregação adicional e formação de um tampão hemostático. Essa etapa do mecanismo é conhecida como hemostasia primária.

Outra consequência da lesão vascular é a exposição do fator tecidual. Este se encontra fixado à membrana, sendo sintetizado pelo endotélio. É um fator pró-coagulante que atua com os fatores plaquetários secretados para desencadear a cascata de coagulação, responsável pela formação de trombina, que, por sua vez, converte o fibrinogênio circulante em fibrina, depositada no local lesionado. É a chamada hemostasia secundária.

A fibrina polimerizada, com os fatores plaquetários, forma um tampão permanente, estável e consistente, prevenindo qualquer hemorragia adicional. Nessa fase, três anticoagulantes orais atuam regulando a coagulação: antitrombinas, proteínas C e S e plasmina. Estes limitam o tampão hemostático no local da lesão, agindo como fibrinolíticos.

As antitrombinas, tendo como principal exemplo a antitrombina III, são ativadas por moléculas semelhantes à heparina presentes nas células endoteliais, agindo na inativação da trombina e outras serinaproteases – fatores IXa, Xa, XIa e XIIa. Já a proteína C, com o seu cofator proteína S, são vitaminas K-dependentes e atuam inativando os fatores Va e VIIIa. A ativação da proteína C se dá pela ligação da trombomodulina à trombina. A plasmina, ativada pelo plasminogênio tecidual, degrada a fibrina e interfere em sua polimerização.

A trombose é a formação patológica de um coágulo no interior do vaso por ativação inapropriada dos processos hemostáticos. Três fatores principais contribuem para a formação do trombo, também conhecidos como tríade de Virchow: lesão endotelial, estase ou turbulência do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade sanguínea. A primeira, como já foi visto, já leva, por si só, à formação de trombo. É o componente dominante. Já a estase ou turbulência sanguínea causa disfunção endotelial. A turbulência está mais associada à trombose arterial; a estase, à venosa. A hipercoagulabilidade é qualquer alteração em uma das etapas da cascata de coagulação que predispõe à trombose. Podem ser disfunções primárias (genéticas) ou secundárias (adquiridas).

CASCATA DE COAGULAÇÃO

Envolve um complexo grupo de reações enzimáticas, constituindo o terceiro componente do processo hemostático, principal contribuinte para a trombose. O princípio dessas reações consiste em ativar as proenzimas, tornando-as proteínas ativas.

Por muito tempo, a *cascata de coagulação* foi descrita como tendo duas vias de iniciação distintas e independentes, chamadas de extrínseca e intrínseca, que convergem para uma via comum. Hoje essa divisão é feita apenas para fins didáticos, pois se sabe que há uma conexão entre estas pelo fator VIIa da via extrínseca, que ativa fatores nos dois sistemas.

Via intrínseca

Inicia-se quando o sangue entra em contato com uma superfície que contenha cargas elétricas negativas. Tal processo é denominado “ativação por contato” e exige, ainda, a presença de outros componentes do plasma, como pré-callicreína e cininogênio de alto peso molecular, que ativam o fator XII (fator de Hageman). O fator XIIa ativa o fator XI, que, na sua forma ativa XIa, ativa o fator IX. O fator IXa, na presença de uma superfície fosfolipídica do Ca²⁺ e do fator VIIIa – este ativado pela trombina (IIa) – ativa o fator X da coagulação, dando início à via comum (Fig. 20.1).

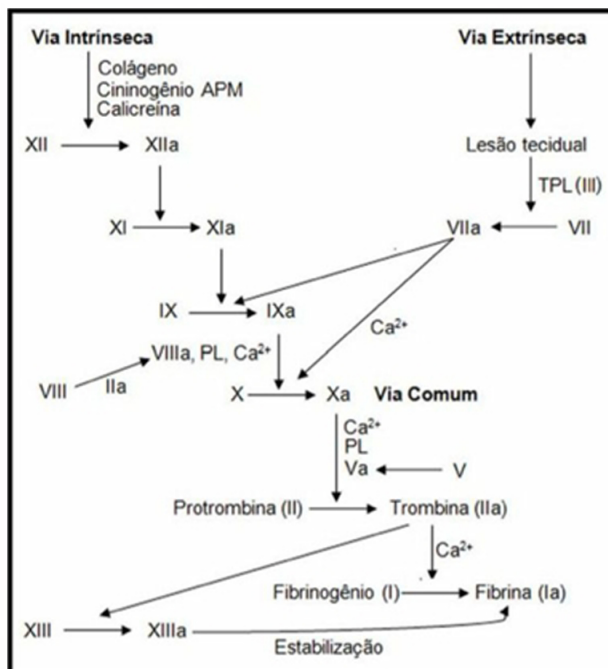


Figura 20.1 – Cascata da coagulação. Adaptado de Blaya et al.¹.

Via extrínseca

Já a via extrínseca inicia-se com a ativação do fator VII, decorrente da exposição do fator tecidual (III) após lesão vascular. O fator VIIa, com o fator tecidual, ativam o fator IX, presente também na via intrínseca, além de ativar, na presença do Ca^{2+} , o fator X diretamente. A partir daí, a via comum é iniciada (Fig. 20.1).

Via comum

Começa com a ativação do fator X pelas duas vias. O fator Xa, em contato com fosfolipídios, Ca^{2+} (fator IV) e fator Va – este ativado pela trombina – transforma a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa). A trombina, junto com o Ca^{2+} , convertem o fibrinogênio (fator I) em fibrina (fator Ia). Além disso, a trombina age na ativação do fator XIII, na presença do Ca^{2+} , permitindo maior entrecruzamento entre as fibrinas formadas (Fig. 20.1).

ANTICOAGULANTES ORAIS

A descoberta dos anticoagulantes orais deu-se por acaso, em 1922, na América do Norte, quando o milho utilizado

para alimentação do gado foi substituído por trevo doce estragado, o que foi seguido de epidemia de morte do gado por complicações hemorrágicas. Em 1934, isolou-se o agente ativo responsável por esse fato, o dicumarol, sendo seu efeito atribuído à ação antagonista da vitamina K. Em 1948, foi lançada uma fórmula sintética mais potente. Entretanto, seu uso só foi aceito como agente terapêutico nos anos 1970, após estudos mais detalhados. Dentre os anticoagulantes orais, a varfarina é a droga mais importante.

Os anticoagulantes orais, também chamados de antagonistas da vitamina K (AVK), funcionam inibindo o sistema enzimático responsável pela conversão da vitamina K em sua forma ativa, que, por sua vez, atua como cofator na carboxilação dos resíduos terminais do ácido glutâmico dos fatores II, VII, IX e X e proteínas C e S. A ativação dos fatores pró-coagulantes permitiria a sua ligação ao cálcio e deflagraria a cascata. Por causa do bloqueio realizado pelos AVK, esses fatores permanecem inativos e a via extrínseca é bloqueada.

Os antagonistas da vitamina K são absorvidos pelo trato gastrointestinal de forma rápida. Possuem forte ligação plasmática com a albumina e sua concentração

máxima no sangue ocorre 1h após a sua ingestão. Sua metabolização é feita pelo sistema P450 hepático.

O efeito obtido com o bloqueio das proteínas da coagulação dependentes de vitamina K surge progressivamente de acordo com o tempo de meia-vida de cada uma. As primeiras a serem afetadas são as proteínas C e S, o que gera uma fase inicial pró-coagulante no início da terapêutica com os AVK. Em seguida, diminui o fator VII, seguido do X e do IX. O efeito antitrombótico só é alcançado após a diminuição dos níveis de fator II, 12 a 16h após a primeira dose. O fator II possui meia-vida plasmática de 60 a 72h. Isso implica a necessidade de utilização de heparina em conjunto com a varfarina nos primeiros quatro dias, pelo seu efeito imediato como anticoagulante.

A monitorização da terapia com os AVK é feita com a INR, que é a razão normalizada internacional que se correlaciona com o tempo de protrombina (TP), teste que mede os fatores envolvidos nas vias extrínseca e comum da coagulação, avaliando, dessa forma, os níveis dos fatores vitamina K-dependentes (II, VII e X).

O principal efeito adverso do uso dessas drogas é a hemorragia, particularmente a intestinal e a cerebral. Caso o sangramento seja importante, o tratamento consiste em administrar vitamina K ou plasma fresco para repor os fatores inativados. Os AVK são também teratogênicos, recomendando-se, por isso, seu uso a gestantes somente no segundo e terceiro trimestres. Eles podem, ainda, causar descolamento prematuro de placenta, anormalidades do sistema nervoso central e sangramento fetal. O sangramento pode ser impedido se o medicamento for evitado ao término da gestação. Seu uso não está contraindicado durante a amamentação.

Os alimentos ricos em vitamina K são capazes de interagir de modo negativo no efeito terapêutico dos anticoagulantes orais. Compreendem alguns exemplos desse grupo os vegetais de cor verde, como espinafre, couve e brócolis, os quais possuem os maiores níveis da vitamina, como também o leite de soja e alguns óleos de origem vegetal. Esses alimentos não devem ser excluídos da dieta dos pacientes em terapia anticoagulante, mas ingeridos com moderação.

Os medicamentos podem interferir na ação dos AVK por diversos meios. Alguns deles, como a azatioprina e a carbamazepina, aumentam a metabolização dos AVK por potencializarem a ação do citocromo P450 hepático e, com isso, diminuem a INR dos pacientes. Já a amiodarona, a eritromicina e o metronidazol, por exemplo, diminuem a metabolização hepática dos AVK e, portanto, aumentam a INR dos pacientes.

A tiroxina, por acelerar o catabolismo dos fatores da coagulação, também aumenta a INR. Os estrogênios, ao

contrário, diminuem a INR, por estimularem a produção dos mesmos fatores. Por outro lado, os inibidores da agregação plaquetária, como o ácido acetilsalicílico, o clopidogrel e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), aumentam o risco de hemorragia não por ação farmacocinética, como os anteriores, mas por ações farmacodinâmicas, por meio do efeito aditivo aos AVK. É importante lembrar também do risco de hemorragia digestiva alta, gerado pelas ulcerações gástricas produzidas pelos AINE.

ANTICOAGULANTES INJETÁVEIS

A heparina foi descoberta por Jay McLean, no início do século XX, ainda como estudante de Medicina, quando testava diversos extratos teciduais à procura de propriedades coagulantes. Foi quando, por acaso, descobriu propriedades contrárias, ou seja, anticoagulantes, em extratos hepáticos, de onde surgiu o nome heparina.

A HNF ou *heparina padrão* é um mucopolissacarídeo sulfatado e possui peso molecular médio de 12.000 a 15.000 daltons. Sua função deve-se à ativação da anti-trombina III, que, por sua vez, determina a inibição dos fatores IIa, IXa, Xa, XIa e XIIa, pertencentes à via intrínseca da coagulação.

As vias de administração da HNF são a subcutânea (SC) ou intravenosa (IV) contínua, já que ela não é absorvida pelo trato gastrointestinal. A dose utilizada na aplicação SC deve ser 10% maior que na IV, para compensar a perda de biodisponibilidade no subcutâneo. Da mesma forma, o tempo de início de ação também varia, sendo imediato na IV e em até 60min na SC.

A HNF é eliminada por dois mecanismos: um rápido e outro lento. O primeiro é por meio de ligação com células endoteliais e macrófagos, onde é despolimerizada. O segundo é basicamente por ação renal. A meia-vida de eliminação é de cerca de 40 a 90min.

A monitorização da terapêutica anticoagulante com HNF é feita por meio do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), teste sensível ao nível de fatores da via intrínseca e da via comum da coagulação.

Alguns efeitos adversos da HNF incluem a tromboflebite, quando a administração é venosa, a trombocitopenia e a hemorragia. Essa última está associada à dose e ao uso concomitante com trombolíticos ou abciximabe, antagonista GPIIb/IIIa. As hemorragias graves devem ser tratadas em unidades de terapia intensiva (UTI). O efeito da heparina pode ser rapidamente revertido com o uso de protamina, proteína que se liga à HNF, formando um sal. Um miligrama de protamina é o suficiente para inativar 100U de HNF.

Resistência à heparina é um termo usado para descrever o que acontece com pacientes que necessitam de doses muito altas de heparina para manter o TTPa em faixa terapêutica. Pode ocorrer por vários fatores. Dentre eles, por aumento do *clearance* renal da heparina, aumento da ligação da heparina com proteínas circulantes e aumento nos níveis de fator VIII e fibrinogênio.

As interações medicamentosas são muito menos frequentes com as heparinas do que com os AVK. Cefalosporinas e penicilinas podem aumentar o risco de sangramento. O uso associado de outros antitrombóticos aumenta o risco de hemorragia. Outros fármacos com relato de aumento do efeito da heparina são anti-histamínicos, tetraciclina, nicotina e digoxina. A nitroglicerina em altas doses pode reduzir o efeito da heparina.

HBPM

As HBPM são compostos glicosaminoglicanos polissulfatados com peso molecular equivalente a um terço das HNF – 4.000 a 5.000 dáltons. Seu mecanismo de ação, assim como a HNF, deve-se à ativação da antitrombina III, e todos os efeitos relativos às HBPM, em comparativo com a HNF, podem ser explicados pela redução da ligação às proteínas plasmáticas, em razão da diminuição do peso molecular. As HBPM são inibidores mais potentes e seletivos do fator Xa e não tanto da trombina, com menos ligação não específica e maior meia-vida que a HNF.

Em relação à eliminação, as HBPM, por terem afinidade reduzida ao endotélio e aos macrófagos, são eliminadas prioritariamente por via renal, o que aumenta o seu tempo de ação em pacientes com insuficiência renal, sendo, nessa situação, mais indicada a HNF como anticoagulante em detrimento da HBPM.

As HBPM não prolongam o TTPa, e o efeito de uma dose-padrão é suficientemente previsível para não necessitar de monitorização ou ajuste de dose. Exceções incluem gestantes, obesos mórbidos e pacientes com doença renal crônica, com *clearance* de creatinina menor que 30, em que a monitorização é recomendada para ajuste da dose de HBPM de acordo com o nível de atividade anti-Xa, medido 4h após injeção, tempo esse em que se espera que o nível de heparina no sangue esteja maior. Recomenda-se um alvo de 0,6 a 1UI/mL de atividade anti-Xa, se a HBPM for administrada 2x/dia, e um alvo de 1 a 2UI/mL, se 1x/dia.

REALIDADE NAS UTI

Na terapia intensiva, a anticoagulação oral deve ser encarada como uma possibilidade terapêutica. Entretanto,

deve-se atentar para alguns aspectos que priorizam a utilização das heparinas em detrimento dos AVK.

Em virtude da possível necessidade de procedimentos invasivos no manejo de pacientes críticos, como punção e cateterismo de veias centrais, por exemplo, o uso das heparinas é preferencial pela rápida reversão de sua ação com protamina ou sua rápida diminuição de efeito terapêutico em um período de tempo relativamente curto (em torno de 12h), reduzindo o risco de sangramentos e hematomas nos locais da punção. Tal efeito não é obtido com os anticoagulantes orais, pois o aumento da INR produzido por estes não é tão facilmente manejado quanto o aumento do TTPa produzido pelas heparinas.

NOVOS MEDICAMENTOS

Tradicionalmente, a HNF é o anticoagulante injetável mais rotineiramente utilizado. Entretanto, por causa da frequente variabilidade de doses e da estreita faixa terapêutica, vem sendo cada vez mais substituída pela HBPM. Outros anticoagulantes do gênero também merecem citação, como fondaparinux, um inibidor seletivo do fator Xa, e bivalirudina, um inibidor direto da trombina.

Surgiram alguns anticoagulantes orais inibidores seletivos do fator Xa no mercado, como apixabana e rivaroxabana, necessitando ainda de avaliação dentro do contexto da TVP, síndrome coronariana aguda e fibrilação atrial. Por outro lado, grandes avanços no campo da anticoagulação oral foram realizados com a introdução da dabigatrana, um inibidor direto da trombina.

USO DE ANTICOAGULANTE NO TRATAMENTO DA TROMBOEMBOLIA VENOSA

Havendo a suspeita de TVP e/ou TEP, qualquer um dos seguintes medicamentos é indicado para o tratamento inicial: HNF IV, HNF SC, HBPM SC ou fondaparinux SC. Deve-se associar, logo no primeiro dia de tratamento, o antagonista da vitamina K. Os anticoagulantes parenterais devem ser mantidos por, no mínimo, cinco dias ou até que a INR esteja maior que 2,0 por 24h. O manejo dessas drogas encontra-se no Quadro 20.1 e nas Tabelas 20.1 a 20.4.

A duração do antagonista da vitamina K na prevenção secundária de tromboembolia venosa dependerá dos fatores de risco implicados no desencadeamento da TVP. Sendo esses fatores reversíveis, é indicado o uso do AVK por três meses.

Quadro 20.1 – Ajuste da heparina intravenosa não fracionada de acordo com o TTPa	
• < 35s (relação < 1,2)	• 80U/kg em <i>bolus</i> e aumentar a infusão em 4U/kg/h
• 35 a 45s (relação entre 1,2 e 1,5)	• 40U/kg em <i>bolus</i> e aumentar a infusão em 2U/kg/h
• 46 a 70s (relação entre 1,5 e 2,5)	• Nenhuma alteração
• 71 a 90s (relação entre 2,5 e 3,0)	• Reduzir a infusão em 2U/kg/h
• > 90s (relação > 3 vezes)	• Parar a infusão por 1h e reduzir a infusão em 3U/kg/h

Tabela 20.1 – Uso da HNF no tratamento da tromboembolia venosa

Via de administração	Intravenosa	Subcutânea
Dose de ataque	80U/kg de peso ou 5.000U	333U/kg de peso
Dose de manutenção	18U/kg/h ou 1.300U/h em infusão contínua, com ajuste da dose com o intuito de alcançar e manter o valor de TTPa 1,5 a 2,5 vezes o valor de referência	250U/kg, 2×/dia

Tabela 20.2 – Uso da HBPM no tratamento da tromboembolia venosa

Via de administração	Subcutânea
Dose	Dose necessária para atingir níveis de atividade de Xa de 0,6 a 1UI/mL, se administrada 2×/dia, ou níveis de 1 a 2UI/mL, se 1×/dia A dose varia de acordo com cada medicamento: <ul style="list-style-type: none">• Enoxaparina: 1mg/kg, 12/12h, ou 1,5mg/kg, 24/24h• Dalteparina: 120UI/kg, 12/12h, ou 200UI/kg, 24/24h• Nadroparina: 90UI/kg, 12/12h, ou 190UI/kg, 24/24h
Monitorização	Em geral, não é necessário

Tabela 20.3 – Uso de fondaparinux no tratamento da tromboembolia venosa

Via de administração	Subcutânea
Dose	Peso: < 50kg: 5mg, SC, 1×/dia entre 50 e 100kg: 7,5mg, 1×/dia > 100kg: 10mg, SC, 1×/dia
Monitorização	Não é necessário

Tabela 20.4 – Uso da varfarina no tratamento da tromboembolia venosa

Via de administração	Oral
Dose inicial	2,5 a 10mg, 1×/dia
Ajuste da dose	De acordo com a INR, que deve estar na faixa de 2,0 a 3,0

Se, ao contrário, um fator de risco não for identificado, recomenda-se tratamento de pelo menos três meses, com avaliação posterior do custo-benefício de se manter um tratamento a longo prazo. São fatores de risco reversíveis de maior importância para a tromboembolia venosa: cirurgia, hospitalização, imobilização com gesso, todos dentro de um mês. São fatores menores: terapia com estrógenos, gravidez e viagem prolongada (> 8h); ou fatores maiores, que ocorreram entre um e três meses antes do diagnóstico de tromboembolia venosa.

USO DE ANTICOAGULANTE NA PROFILAXIA DE TROMBOEMBOLIA VENOSA

Constitui-se em um item importante no cuidado dos pacientes internados em UTI, já que a grande maioria dos admitidos nesse setor apresenta maior risco para tromboembolia venosa e muitos possuem múltiplos fatores de risco, como intervenção cirúrgica recente, trauma,

queimadura, sepse, neoplasias malignas, imobilização prolongada, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória aguda, sedação, uso de ventilação mecânica e gravidez.

A profilaxia de tromboembolia venosa variará de acordo com a classificação do paciente, em clínico ou cirúrgico. Os pacientes clínicos com idade superior a 40 anos ou mobilidade reduzida e sem fatores de risco (Tabela 20.2) devem ser submetidos à deambulação e à reavaliação em dois dias. Caso apresentem algum fator de risco, desde que não tenham nenhuma contraindicação, deve-se iniciar a profilaxia com HNF ou HBPM na maior dose (Tabela 20.5). Caso haja alguma contraindicação, os métodos mecânicos

são aconselhados, como as meias elásticas de compressão graduada. É importante lembrar que o internamento em UTI é estabelecido como um fator de risco para a TVP. As contraindicações estão listadas no Quadro 20.3.

Em se tratando do paciente cirúrgico, a classificação de risco segue a divisão da Tabela 20.6. Nos pacientes de baixo risco, são orientadas a movimentação no leito e a deambulação precoce. Nos de risco moderado, recomenda-se profilaxia medicamentosa com HNF ou HBPM na menor dose (ver Quadro 20.2). Já nos pacientes de alto risco, deve-se iniciar HBPM ou HNF na maior dose profilática. Todos os casos devem ser reavaliados diariamente para presença de trombose venosa.

Quadro 20.2 – Fatores de risco para TVP em pacientes clínicos	
AVE – infecção (exceto torácica) <ul style="list-style-type: none">• Câncer• Insuficiência arterial• Cateteres centrais e Swan-Ganz• Internação em UTI• Doença inflamatória intestinal• Obesidade• Câncer• ICC classe III ou IV• Varizes/insuficiência	Doença respiratória grave <ul style="list-style-type: none">• Paresia/paralisia dos membros inferiores• Doença reumatológica aguda• Químio/hormonioterapia• Gravidez e pós-parto• Reposição hormonal/contraceptivos• História prévia de tromboembolia venosa• Síndrome nefrótica• Infarto agudo do miocárdio• Trombofilia

Tabela 20.5 – Uso dos anticoagulantes na prevenção da tromboembolia venosa

	HNF	HBPM
Via de administração	Subcutânea	Subcutânea
Dose menor profilática	5.000UI, de 12/12h	Enoxaparina: 20mg, 1x/dia Dalteparina: 2.500UI, 1x/dia Nadroparina: < 70kg: 1.900UI, 1x/dia > 70kg: 3.800UI, 1x/dia
Dose maior profilática	5.000UI, de 8/8h	Enoxaparina: 40mg, 1x/dia Dalteparina: 5.000UI, 1x/dia Nadroparina: < 70kg: 3.800UI, 1x/dia > 70kg: 5.700UI, 1x/dia

Quadro 20.3 – Contraindicações para profilaxia medicamentosa a pacientes com risco para TVP		
• Sangramento ativo	• Coagulopatia (plaquetopenia ou INR > 1,5)	• Cirurgia craniana ou ocular < 2 semanas
• Úlcera péptica ativa	• Alergia ou plaquetopenia por heparina	• Coleta de LCR < 24h
• HAS não controlada (> 180 x 110mmHg)	• Insuficiência renal (clearance < 30mL/min)	

Tabela 20.6 – Estratificação de risco para TVP em pacientes cirúrgicos

Risco baixo	Operações em pacientes de menos de 40 anos sem outros fatores de risco Operações menores (de menos de 30min e sem necessidade de repouso prolongado) em pacientes de mais de 40 anos sem outro risco que não idade Trauma menor
Risco moderado	Cirurgia maior (geral, urológica ou ginecológica) em pacientes de 40 a 60 anos sem fatores adicionais de risco Cirurgia em pacientes de menos de 40 anos que fazem uso de estrógenos
Risco alto	Cirurgia geral em pacientes de mais de 60 anos Cirurgia geral em pacientes de 40 a 60 anos com fatores de risco adicionais Cirurgia maior em pacientes com história de TVP ou EP pregressa ou trombofilia Grandes amputações Cirurgias ortopédicas maiores Cirurgias maiores em pacientes com neoplasias malignas Cirurgias maiores em pacientes com outros estados de hipercoagulabilidade Traumas múltiplos com fraturas de pélvis, quadril ou membros inferiores

REFERÊNCIA

1. BLAYA, C.; PRATI, C.; BONETI, C. et al. Análise da utilização dos novos inibidores da trombina na prática médica. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 71, n. 2, 1998.

LEITURA COMPLEMENTAR

ANTONIO et al. Controvérsias na anticoagulação oral: continuar ou interromper os anticoagulantes orais durante a intervenção estomatólogica?. *Rev. Port. Cardiol.*, 27, n. 4, p. 531-544, 2008.

BORLINA, L. P.; SILVA, E. L. C.; GUISLANDI, C. et al. Conhecimento sobre anticoagulantes orais e seu manejo por médicos de pronto-socorro. *J. Vasc. Bras.*, v. 9, n. 2, p. 24-28, 2010.

CARLOS, M. M. L.; FREITAS, P. D. F. S. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta. Veterinária Basílica*, v. 1, n. 2, p. 49-55, 2007.

ENGELHORN et al. Profilaxia da trombose venosa profunda: estudo epidemiológico em um hospital escola. *J. Vasc. Br.*, v. 1, n. 2, p. 97-102, 2002.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 34, p. 229-237, 2001.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação do sangue e da fibrinólise. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e prática*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 749-755.

GARCIA et al. Realidade do uso da profilaxia para trombose venosa profunda: da teoria à prática. *J. Vasc. Br.*, v. 4, n. 1, p. 35-41, 2005.

GEERTS, W.; SELBY, R. Prevention of venous thromboembolism in ICU. *Chest*, v. 124, p. 357S-363S, 2003.

HIRSH, J. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, v. 119, n. 1, p. 64S-94S, 2001.

HIRSH, J. et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, v. 119, n. 1, p. 8S-21S, 2001.

HOFFMAN, M.; MONROE, D. M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2007.

IQBAL, Z.; COHEN, M. Emerging antithrombotic agents: what does the intensivist need to know? *Curr. Opin. Crit. Care*, v. 16, p. 419-425, 2010.

KEARON, C.; KAHN, S. R.; AGNELLI, G. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8. ed: ACCP guidelines. *Chest*, v. 133, p. 454S-545S, 2008.

LINA; NUNO. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Ver. Port. Clin. Geral*, v. 24, p. 475-482, 2008.

LOURENÇO, D. M. Avaliação laboratorial. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e prática*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 749-755.

MAFFEI et al. Efeito da implementação de diretriz para profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 55, n. 5, p. 587-592, 2009.

MAFFEI et al. Normas de orientação clínica para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da trombose venosa profunda. *J. Vasc. Br.*, v. 4, supl. 3, p. S205-S220, 2005.

MARCHI et al. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital geral. *J. Vasc. Br.*, v. 4, n. 2, p. 171-175, 2005.

- MELO et al. International journal of dentistry. **Recife**, v. 1, n. 2, p. 73-79, 2006.
- PARRONDO, C. D.; MORENO, C. R.; HERRERO, F. T. et al. Anticoagulación oral. **An. Med. Interna** (Madrid), v. 20, p. 377-384, 2003.
- PROTOCOLO Einstein. **Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos**, 2009.
- RANG, H. P.; DALE, H. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 255-269.
- ROBBINS, C. **Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 135.
- SILVEIRA, P. R. M. Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. **J. Vasc. Br.**, v. 1, n. 1, p. 65-70, 2002.
- SOUZA, M.; ELIAS, D. O. Anticoagulação: heparina e protamina. In: SOUZA, M.; ELIAS, D. O. **Fundamentos da Circulação Corpórea**. 2. ed., Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2006.
- TERRA-FILHO, M.; MENNA-BARRETO, S. S. et al. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2009. **Bras. Pneumol.**, v. 36, supl. 1, p. S1-S68, 2010.
- WARKENTIN, T. E.; GREINACHER, A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. **Chest**, v. 126, p. 311S-337S, 2004.

Trombolíticos

Marcelio Flavio Piccolo de Farias ♦ Paulo Vitor Barreto Guimarães ♦
Apolo Cesar Rocha Xavier ♦ Larissa Gordilho Mutti Carvalho ♦
Rafaela Araujo Lima ♦ Ricardo Pires Alvim ♦
Gabriela Lemos Chagas ♦ Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

INTRODUÇÃO

A hemostasia é o resultado de processos fisiológicos que visam manter o sangue fluido nos vasos e induzir coagulação rápida quando este entra em contato com locais de lesão vascular, em que há exposição a superfícies não endoteliais. Quando ocorre a formação de trombos no sistema vascular, um sistema de fibrinólise é ativado com o objetivo de restaurar a fluidez. Em condições normais, há equilíbrio entre hemostasia e fibrinólise. Os processos patológicos relacionados à ativação inadequada do sistema hemostático ocasionam formação de coágulos (trombos) em vasos não lesionados ou com uma lesão mínima; neste caso, estamos diante de uma trombose. Iniciamos o capítulo com uma breve revisão sobre hemostasia e fibrinólise. Seguindo a este ponto, discorreremos acerca dos fármacos que lisam trombos patogênicos – trombolíticos – relatando seus mecanismos de ação, características farmacológicas, indicações, contraindicações e riscos do seu uso. Finalizamos apresentando os principais usos terapêuticos e resultados de estudos recentes com enfoque desses fármacos na tromboembolia arterial, representada pela doença arterial coronariana, e na tromboembolia venosa, na qual abordar-se-ão trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolia pulmonar (TEP). Para detalhamento acerca de outras classes de drogas – anticoagulantes e antiplaquetários – usadas no tratamento de trombose, recomendamos consultar os respectivos capítulos.

CASCATA DA COAGULAÇÃO

Para uma melhor compreensão dos distúrbios tromboembólicos, é necessário que se conheça quais os mecanismos e fatores estão associados à hemostasia e trombose. Existem quatro fases identificadas envolvidas no processo hemostático: formação de tampão plaquetário com adesão e agregação plaquetária, processo de coagulação por meio da ativação da cascata da coagulação, limitação da formação do trombo por fatores antitrombóticos e remoção do coágulo pelo sistema fibrinolítico.

A característica central da cascata da coagulação é a ativação sequencial de uma série de reações proteolíticas, em que, em cada etapa, um fator da coagulação sofre proteólise, passando de proenzima para enzima ativa. Todos esses fatores são produzidos no fígado, com exceção do fator de von Willebrand, que é produzido por células endoteliais e megacariócitos.

A coagulação sanguínea pode ocorrer por meio de duas vias básicas, conforme descrito por MacFarlane¹ em 1964: via intrínseca e via extrínseca, que são processos diferentes, mas inter-relacionados (Fig. 21.1). As duas vias convergem para uma via final comum, que inicia com ativação do fator X e culmina com a formação da fibrina, reforçando desta forma o tampão de plaquetas inicial.

Na via intrínseca, os elementos necessários à coagulação já estão presentes no sangue circulante, e a ativação ocorre por contato com o colágeno subendotelial. Na via

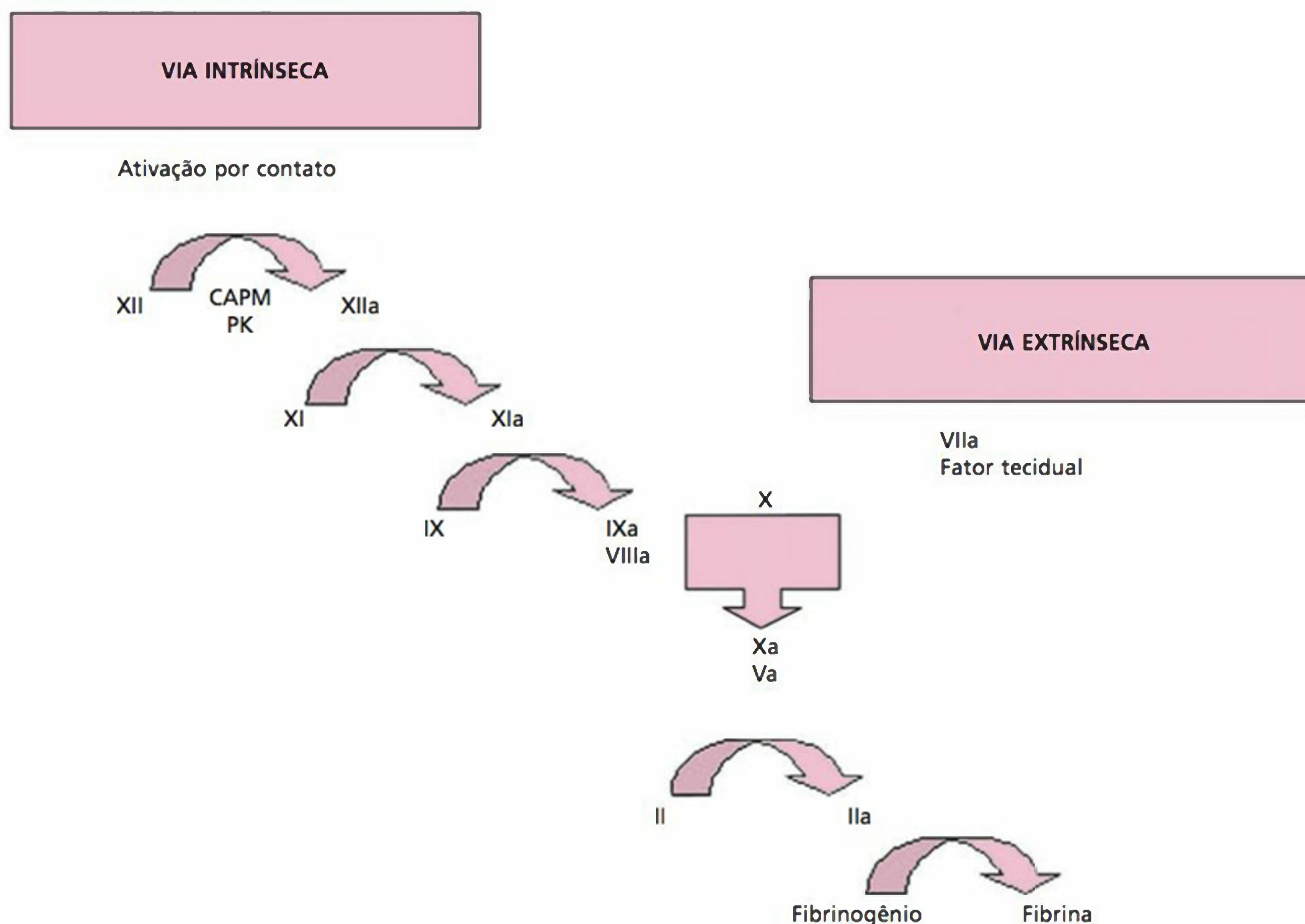


Figura 21.1 – Vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação. Adaptado de Franco².

extrínseca, há a necessidade de um fator externo ao sangue, presente no fluido tecidual, para que a reação se processe.

A via extrínseca é mais simples e dependente apenas do fator tecidual, a tromboplastina, que atua sobre o fator VII. O fator VII ativado age sobre o fator X, já na via final comum.

Na via intrínseca, a ativação é dependente de contato do sangue com uma superfície contendo cargas elétricas negativas, como o colágeno subendotelial, e da presença da calicreína, que deflagra a ativação dos fatores XII, XI e IX em cascata, ou seja, uma ativa a outra em sequência. O fator IX, na presença de cálcio e de fator VIII, ativa o fator X da coagulação, iniciando a via final comum.

O fator X ativado liga-se ao fator V ativado na superfície plaquetária e forma o complexo protrombínico, desencadeando a conversão de protrombina em trombina e a subsequente conversão de fibrinogênio em fibrina. A trombina ativa também o fator XIII, responsável pela polimerização da fibrina.

A polimerização da fibrina gera um complexo insolúvel que funciona como um retículo aprisionando

células do sangue e formando um tampão ou coágulo. Quando o sistema é ativado dentro do vaso, o coágulo obstrui o fluxo sanguíneo, sendo o processo denominado trombose.

SISTEMA FIBRINOLÍTICO

O sistema fibrinolítico endógeno atua dissolvendo os trombos formados nos vasos pela ação da plasmina. O ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e o ativador urocinase do plasminogênio (u-PA) têm alta especificidade de ligação com o plasminogênio (precursor inativo), convertendo-o em plasmina, uma enzima proteolítica, por meio da hidrólise de uma única ligação peptídica. A plasmina age degradando os polímeros de fibrina e tal processo é denominado fibrinólise (Fig. 21.2). Por fim, os produtos de degradação da fibrina (PDF) são fagocitados pelos macrófagos.

A plasmina não possui especificidade pela fibrina, podendo degradar também o fibrinogênio e os fatores V,

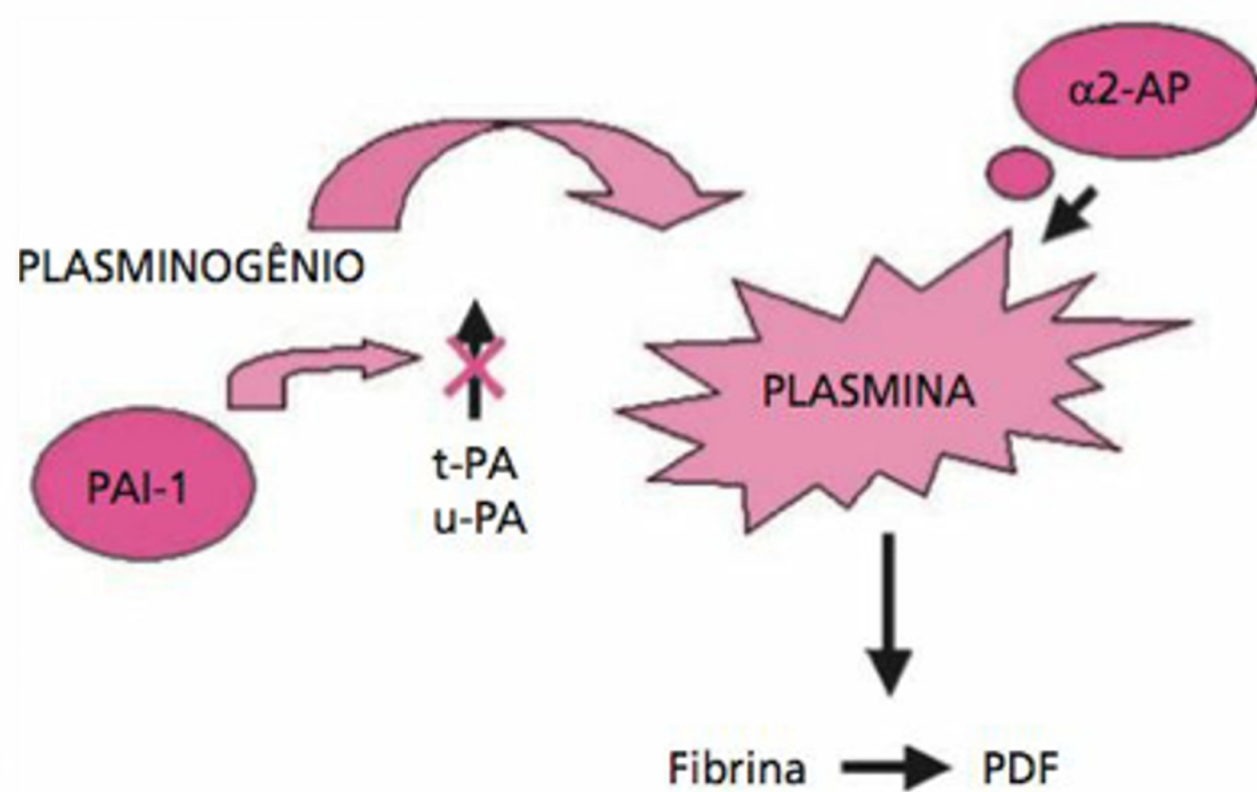


Figura 21.2 – Sistema fibrinolítico. Adaptado de Franco².

VIII e XIII da coagulação. Por esse motivo, existem diversos mecanismos que inativam os componentes do sistema fibrinolítico após a sua atuação; a plasmina, por exemplo, é prontamente inativada pela ação da α_2 -antiplasmina, enquanto o t-PA sofre ação do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) (Fig. 21.2). Além disso, a fibrinólise, em condições normais, é um fenômeno eminentemente local e não sistêmico, ou seja, a plasmina é formada na superfície do trombo devido ao efeito mais intenso do t-PA sobre o plasminogênio que se encontra ligado à rede de fibrina do que sobre o plasminogênio livre.

DROGAS TROMBOLÍTICAS

Os trombolíticos são drogas que atuam no sistema fibrinolítico, ativando-o, com alta especificidade para o plasminogênio. Ao contrário do t-PA, as drogas trombolíticas não necessitam de fibrina como cofator, o que leva a um estado lítico sistêmico provocado pelo excesso de plasmina. Por esse motivo, os fenômenos hemorrágicos são os principais efeitos adversos associados ao uso clínico dessa classe de drogas. Em meta-análise recentemente publicada, Mehta *et al.*³ demonstraram que o risco de sangramento é maior entre pacientes de raça negra, comparados com os de raça branca. A introdução da terapia trombolítica no tratamento de tromboembolia pulmonar e infarto agudo do miocárdio (IAM) com elevação do segmento ST propiciou grande avanço no manejo clínico desses pacientes. As características dos principais agentes fibrinolíticos serão discutidas a seguir, e as principais contraindicações ao seu uso estão descritas no Quadro 21.1.

Estreptocinase

A estreptocinase (SK) é um polipeptídeo de cadeia simples, com peso molecular de 47 mil daltons, produzido pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo C; por esse motivo, tem propriedade antigênica. Apesar disso, em razão do processo de purificação dos produtos comercializados, os casos de reação alérgica raramente são graves.

Quadro 21.1 – Contraindicações ao uso de trombolíticos

Contraindicações absolutas

- Qualquer sangramento intracraniano
- AVEI nos últimos 3 meses
- Dano ou neoplasia no SNC
- Trauma significativo na cabeça ou no rosto nos últimos 3 meses
- Sangramento ativo ou diástese hemorrágica (exceto menstruação)
- Qualquer lesão vascular cerebral conhecida (malformação arteriovenosa)
- Suspeita de dissecação de aorta

Contraindicações relativas

- História de AVEI > 3 meses ou patologias intracranianas não listadas nas contraindicações
- Gravidez
- Uso atual de antagonistas da vitamina K: quanto maior a INR, maior o risco de sangramento
- Sangramento interno recente < 2 – 4 semanas
- Ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (> 10min) ou cirurgia < 3 semanas
- Hipertensão arterial não controlada (PAS > 180mmHg ou PAD > 110mmHg)
- Punções não compressíveis
- História de hipertensão arterial crônica importante e não controlada
- Úlcera péptica ativa
- Exposição prévia a estreptocinase (mais de 5 dias) ou reação alérgica prévia

Adaptado de Piegas *et al.*⁴.

Demonstrou-se o benefício da terapia trombolítica com SK pela primeira vez nos ensaios clínicos na década de 1980. Rovelli *et al.*⁵ demonstraram, no estudo GISSI-2, redução da mortalidade dos pacientes dependente do tempo de administração da SK relacionado ao início da dor torácica. Posteriormente, o estudo ISIS-2⁶ mostrou o efeito sinérgico do uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e SK resultando em redução do risco relativo de mortalidade de 42%. A SK é um fibrinolítico muito utilizado no mundo inteiro em virtude de seu baixo custo quando comparado com outras drogas, além da sua razoável taxa de eficácia e segurança na administração. Comparando com drogas mais novas e eficazes, como a alteplase, estudos revelaram que a SK ainda apresenta menor risco de hemorragia intracraniana e menor custo.

Mecanismos de ação

A SK atua ativando o plasminogênio de maneira indireta, ligando-se a ele na proporção de 1:1. Em decorrência dessa ligação, o complexo é ativado e torna-se capaz de clivar outras moléculas de plasminogênio, resultando na formação de plasmina livre, a qual digere coágulos de fibrina (Fig. 21.3).

São necessárias altas doses de SK para se alcançar o efeito desejado, visto que é preciso superar os anticorpos produzidos pelo organismo contra o estreptococo, os quais foram adquiridos em infecções estreptocócicas anteriores à administração da SK.

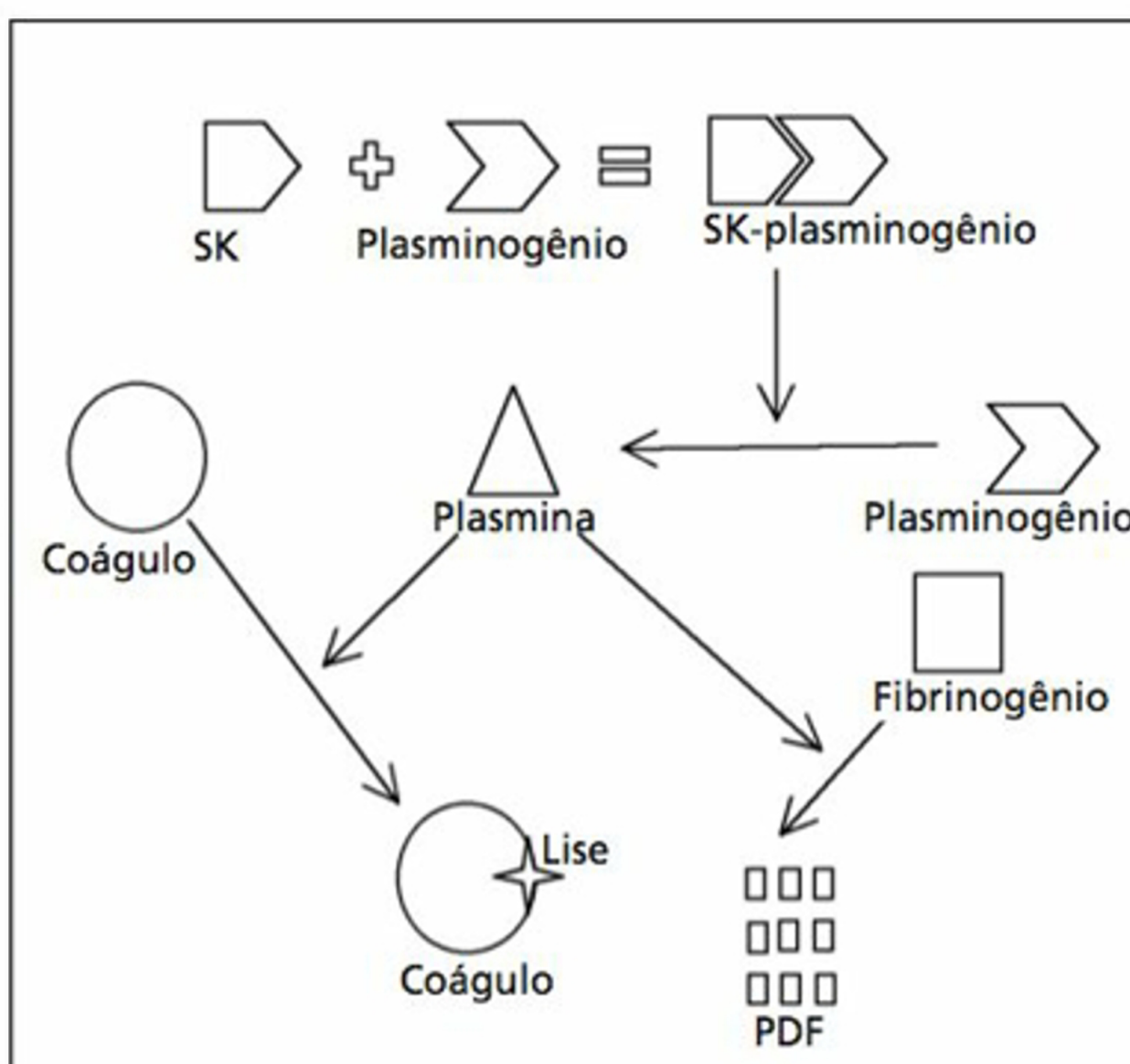


Figura 21.3 – Ligação da SK com o plasminogênio.

Características farmacológicas

A posologia da SK varia de acordo com a via de administração e com a patologia. A SK pode ser administrada por via intravenosa, intra-arterial em casos de obstrução de cânula arteriovenosa ou intracoronária no coágulo. Sua meia-vida é bifásica; a mais rápida dura cerca de 13min e a lenta, 83min, na ausência de anticorpos. A SK não associada à plasmina é eliminada pela via hepática e a excreção dos metabólitos ainda não é conhecida.

Indicações

No IAM, indica-se a dose de 1,5 milhões de unidades, via intravenosa, durante 60min, associada a AAS (325mg/dia). Já a associação com heparina intravenosa, frequentemente indicada para agentes fibrino-específicos, ainda não está bem definida. O consenso europeu de IAM recomenda a utilização de fondaparinux (um novo anti-coagulante sintético, já disponível no Brasil, que inibe diretamente a ação do fator X ativado, por meio da ativação da antitrombina III) para anticoagulação combinada com SK. A diretriz da American Heart Association preconiza a associação com heparina não fracionada para pacientes com alto risco de embolia sistêmica (IAM de parede anterior ou extenso, embolia prévia, fibrilação atrial ou trombose de membros inferiores conhecida). Já a diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a associação com heparina não fracionada por 48h ou enoxaparina por até 8 dias. A contagem de plaquetas deve ser realizada diariamente nos pacientes sob uso de heparina não fracionada.

Para outras indicações, como embolia pulmonar e trombose arterial, as doses utilizadas são mais baixas, conforme demonstrado na Tabela 21.1. Pode-se ainda optar pela via intracoronária, não muito utilizada na prática diária. Devem-se injetar 20.000UI, seguidas de 2.000UI/min, com interrupções no intervalo de 15min para avaliar novamente o trombo. A administração deve ser mantida até a restauração da perfusão, com duração média entre 60 e 90min. Deve-se administrar de 5 a 10.000UI de heparina não fracionada por via intra-arterial anteriormente à angiografia. Após a trombólise, deve-se manter a anticoagulação por via oral ou optar por antiplaquetário, ambos por 3 a 6 meses.

No tratamento de obstrução de cânula arteriovenosa, a indicação é de 250.000UI diluídas em 2mL em cada extremidade da cânula durante 30min. Em seguida, deve-se manter o clampeamento da cânula por 2h.

Tabela 21.1 – Dosagem indicada de estreptocinase

Indicação	Dose inicial	Infusão IV
Embolia pulmonar	250.000UI/30min	100.000UI/h por 24h (72h quando houver suspeita de TVP associada)
TVP	250.000UI/30min	100.000UI/h por 72h
Trombose ou embolia arterial	250.000UI/30min	100.000UI/h por 24 – 72h

Adaptado de Goodman & Gilman⁷.

Contraindicações

Além das contraindicações válidas para todas as drogas trombolíticas (ver Quadro 21.1), a SK não deve ser utilizada em casos de exposição prévia (mais de 5 dias anteriormente), uma vez que os pacientes produzem anticorpos antiestrep-tocinase, ou em casos de reação alérgica prévia à SK.

Riscos e efeitos adversos

Hemorragia é uma possível complicação de todos os agentes trombolíticos. As hemorragias mais comuns decorrentes do uso da SK são os sangramentos nos locais das punções (3 a 4% dos pacientes), hematúria, hematêmese, hemoptise e hemorragia intraperitoneal e intracraniana (risco menor que 1%). Em casos de sangramentos leves e restritos, quando é possível uma vigilância intensiva, pode-se manter a medicação. Já em casos de hemorragia espontânea grave, deve-se suspender o tratamento e administrar expansores plasmáticos para garantir a estabilização do paciente. Caso a perda sanguínea seja importante, deve-se considerar a possibilidade de transfusão. Inibidores de fibrinólise, como o ácido aminocaproico, podem ser administrados para interromper a fibrinólise e controlar o sangramento; entretanto, preferencialmente faz-se opção por plasma fresco congelado, buscando repor os fatores de coagulação e interromper a fibrinólise excessiva. Em 20 a 30% dos pacientes submetidos à terapia trombolítica ocorre moderada redução do hematócrito, mesmo que não seja identificada hemorragia.

Como a SK é antigênica, os pacientes que a utilizam estão sujeitos a sensibilização imunológica e reações alérgicas, mas raramente ocorre broncoespasmo, *rash* cutâneo ou reações anafiláticas (inferior a 0,5%). Já reações leves, como calafrios, febre e erupções cutâneas, podem ocorrer em até 10% dos casos. Mesmo quando os pacientes desenvolvem reação alérgica à droga, sua eficácia é mantida. Os anticorpos antiestrep-tocinase podem permanecer altos por até 7,5 anos após a administração, o que aumenta o risco de reação alérgica em uma possível segunda administração desse medicamento.

Arritmias cardíacas frequentemente acompanham o tratamento de pacientes recebendo SK para IAM, mesmo quando bem-sucedidos. Pode ocorrer, ainda, hipotensão durante a infusão, mais comum quando a taxa de infusão é maior que 500UI/kg/min. A hipotensão pode ser corrigida com administração de fluido, dopamina ou redução da infusão, ou mesmo sua suspensão.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas da SK ainda não estão esclarecidas. Sabe-se que, no tratamento de IAM, indica-se a associação da SK com AAS, o que reduz a incidência de um infarto novo e acidente vascular encefálico, com aumento mínimo no risco hemorrágico. Por outro lado, o uso associado com anticoagulantes ainda não está bem estabelecido e tem sido feito a critério médico. Já a administração de anticoagulantes após o uso de SK intravenosa para tratamento de embolia pulmonar ou TVP mostrou-se benéfica na prevenção de novas embolias, uma vez que a SK reduz o tempo de trombina (TT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).

Urocinase

Em 1952, foi isolado um novo ativador do plasminogênio, encontrado na urina humana, a urocinase (UK). Trata-se de uma enzima proteolítica presente na urina humana ou obtida por meio de culturas de células do parênquima renal, sob a forma de pró-urocinase, que é convertida em UK por plasmina. A enzima possui duas cadeias polipeptídicas, havendo duas formas moleculares: uma de peso molecular de aproximadamente 34.000 daltons (leve) e outra de 54.000 daltons (pesada).

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da UK é catalisar diretamente (ao contrário da SK) a conversão de um precursor inativo, o plasminogênio, para a enzima proteolítica ativa, a plasmina,

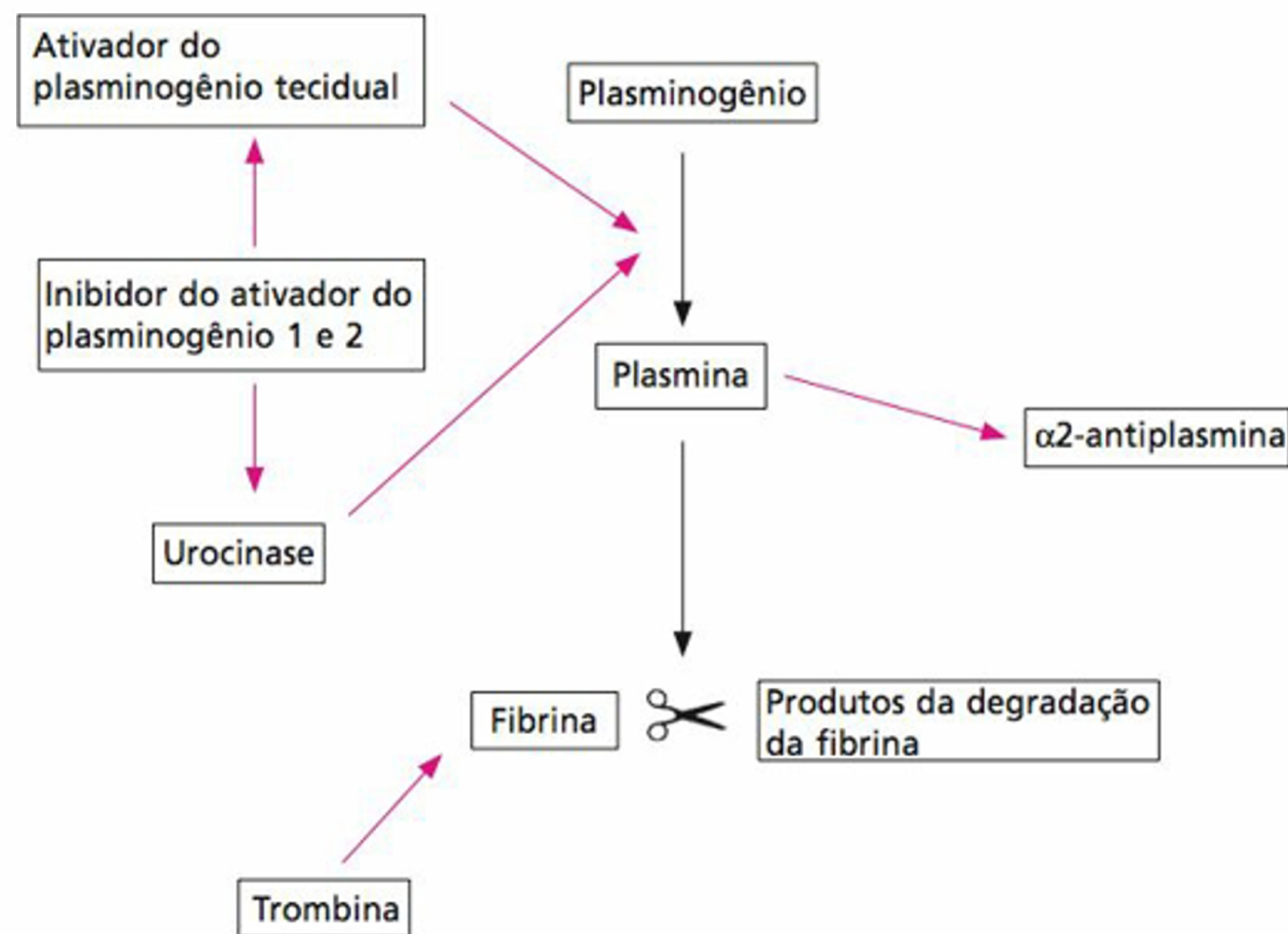


Figura 21.4 – Mecanismo de ação da urocinase. Adaptado de Murray et al.⁸.

por meio da clivagem de sua cadeia proteica no nível de Arg560-Val561. A plasmina, então, desencadeia a fibrinólise (Fig. 21.4). A UK exerce seus efeitos sobre a fibrina ligada ao coágulo e leva a um consumo do fibrinogênio circulante.

Características farmacológicas

A UK é uma das principais ativadoras da fibrinólise, assim como o t-PA, com meia-vida plasmática de cerca de 15min e volume de distribuição é de 11,5L. Tem metabolização sobretudo hepática e excreção pela bile e urina.

Indicações

Historicamente, a UK é indicada quando há grande resistência à SK ou quando é necessário um segundo tratamento em pacientes com alergia a essa droga. Embora tenha deixado de ser comercializada nos EUA algumas vezes, a droga é aprovada pela Food and Drug Administration com indicação para o tratamento da embolia pulmonar.

A administração é comumente de 4.400UI/kg infundidas de forma intravenosa ao longo dos 10min iniciais e 2.200UI/kg/h por 12h.

Contraindicações

Em virtude do risco aumentado de sangramento graças ao uso de trombolíticos, a UK segue as mesmas restrições gerais de todas as drogas da classe (ver Quadro 21.1).

Riscos e efeitos adversos

Por se tratar de uma enzima endógena não antigênica, apresenta menor incidência de complicações em comparação com a SK. O efeito adverso mais frequente é o sangramento, mas também pode haver raros casos de reação alérgica e anafilaxia, hipóxia, dispneia, hipotensão, entre outras.

Interações medicamentosas

Agentes que alteram a função plaquetária, como AAS e outros anti-inflamatórios não esteroidais, aumentam o risco de sangramentos graves.

Alteplase

Mecanismo de ação

A alteplase, ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), é uma serinoprotease produzida por diversos tecidos, como o endotelial. A ação do t-PA ocorre na ativação da proenzima, o plasminogênio, que resulta na liberação da enzima ativada, a plasmina. O t-PA exibe alta afinidade pelo plasminogênio na presença de fibrina, pois esta apresenta uma superfície ideal para ligação do t-PA ao plasminogênio. Dessa forma, a grande diferença de tal droga quando comparada à SK e UK está na sua ação ainda mais localizada no trombo, já que o t-PA não ligado à fibrina não resulta em uma ativação expressiva de plasminogênio.

Características farmacológicas

A alteplase possui meia-vida curta (3 a 4min); por isso, não deve ser administrada por via oral, mas sim por via intravenosa. A rápida metabolização (550 a 650mL/min) acontece no fígado, onde 50% da droga é eliminada até 5min após sua administração. Vale destacar que a alteplase não é tão imunogênica como a SK, podendo ser administrada novamente, se necessário.

Indicações

A alteplase é indicada para IAM com elevação do segmento ST ou com bloqueio do ramo esquerdo novo, acidente vascular encefálico isquêmico, embolia pulmonar aguda e desobstrução de cateter venoso central.

A terapia trombolítica é indicada para pacientes com suspeita clínica de IAM com elevação de ST que apresentem dor precordial nas primeiras 12h iniciais e eletrocardiograma com supradesnivelamento do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His novo ou supostamente novo.

O tratamento é feito em duas etapas, em 90 min. A dose máxima, somadas todas as doses, é de 100mg.

- Pacientes com mais de 67kg: 15mg, via intravenosa, em *bolus*, seguido de 50mg em 30min e 35mg na próxima hora.
- Pacientes com 67kg ou menos: no primeiro momento, administrar 15mg, via intravenosa, em *bolus*, seguido de 0,75mg/kg nos próximos 30min e, por último, 0,50mg/kg nos 60min seguintes.
- Concomitantemente, administrar heparina, via intravenosa, em *bolus*, 60UI/kg (máximo de 4.000UI), seguido de infusão contínua de 12UI/kg/h (máximo de 1.000UI/h).

Deve-se fazer o controle adequado do TTPa, que deve permanecer entre 50 e 70s. Pode-se também optar pelo fondaparinux ou pela heparina de baixo peso molecular para anticoagulação combinada com alteplase. Nessas duas últimas opções, não é necessário controle laboratorial do TTPa.

O GUSTO I foi o primeiro estudo multicêntrico (n = 41.021 pacientes) que comparou alteplase e SK. Esse estudo mostrou mortalidade menor dos indivíduos com IAM com elevação do segmento ST nas primeiras 6h de início dos sintomas, tratados com alteplase. Houve redução de 1% (15% de redução relativa de risco) na mortalidade de 30 dias no grupo tratado com alteplase quando confrontado com a SK (6,3% *versus* 7,3%), que foi estatisticamente significativa (p = 0,001). Os melhores resul-

tados foram notados nos pacientes com idade inferior a 75 anos e naqueles com histórico de infarto prévio.

Em pacientes com embolia pulmonar aguda, deve-se administrar 100mg em um período de 2h.

Contraindicações

A alteplase não é recomendada para pacientes que apresentem hipersensibilidade à droga. Além disso, as contraindicações absolutas para terapia trombolítica no IAM são as mesmas relacionadas com todos os trombolíticos (ver Quadro 21.1).

Riscos e efeitos adversos

Como todas as drogas trombolíticas, o maior risco da alteplase é o sangramento. Esse risco aumenta proporcionalmente à elevação da dose e predisposição do paciente. Berkowitz *et al.*⁹ demonstraram incidência de sangramento intenso de 1,8% e cerca de 11,4% dos pacientes apresentaram sangramento moderado (p < 0,0001), sem identificação de comprometimento hemodinâmico. Gore *et al.*¹⁰ demonstraram incidência de hemorragia intracraniana de 1,3% em pacientes submetidos à dose de 150mg de alteplase. Dessa forma, doses de 150mg não devem ser usadas no tratamento de IAM. Caso haja sinal de qualquer tipo de sangramento (intracraniano, gastrointestinal, pericárdico, geniturinário), o uso da alteplase deve ser suspenso imediatamente.

Reações alérgicas também já foram documentadas, como angioedema orolingual (no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico), erupções cutâneas, urticária e reações anafiláticas.

Outros efeitos adversos relacionados ao tratamento do IAM são hipotensão, náusea, vômitos, febre, choque cardiogênico, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, parada cardíaca, ruptura miocárdica, derrame pericárdico, pericardite, tamponamento cardíaco, taquicardia ventricular, bradicardia, embolização de cristais de colesterol, convulsão, entre outros.

Interações medicamentosas

A alteplase apresenta interações medicamentosas com as drogas apresentadas no Quadro 21.2.

Reteplase

Mecanismo de ação

A reteplase é uma molécula trombolítica derivada do t-PA que atua como um rt-PA, ou seja, mimetiza a ação do

Quadro 21.2 – Interações medicamentosas com alteplase**Aumento do risco de sangramento**

- Anticoagulantes
- Antiplaquetários
- Anti-inflamatórios não esteroidais
- Salicilatos

Redução do efeito do trombolítico

- Aprotinina
- Nitroglicerina

Aumento dos efeitos tóxicos/adversos das drogas

- Drotrecogina-alfa
- Ervas com propriedades anticoagulante/antiplaquetário

t-PA orgânico presente no organismo, com menor seletividade para a fibrina do que a alteplase.

Características farmacológicas

A reteplase está disponível em injeções que contêm 10UI da droga. A via de administração é exclusivamente intravenosa. Procede-se à terapia por meio de dois *bolus*, cada um dos quais administrado por 2min, com intervalo de 30min entre eles; seu efeito trombolítico é alcançado 30 a 90min após o início da terapia. Atualmente, não há dados sobre pacientes recebendo terapias repetidas com reteplase. Nenhum outro medicamento deve ser aplicado simultaneamente na injeção ou na via de acesso.

A reteplase é eliminada do plasma na frequência de 250 a 450mL/min, sendo a meia-vida efetiva de 13 a 16min. Sua excreção se dá por via renal e pelo trato gastrointestinal; não se sabe se ela é excretada no leite materno.

A administração de reteplase pode reduzir os níveis de plasminogênio e fibrinogênio; logo, testes de coagulação e/ou atividade fibrinolítica realizados durante a terapia com a droga podem produzir resultados imprecisos. Para evitar artefatos fibrinolíticos nesses testes, recomenda-se utilizar 2μM de clorometilcetona nas amostras de sangue periférico.

Indicação

A reteplase é indicada para síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST. Os estudos RAPID I e II mostraram que ela possibilitava maior incidência de fluxo coronariano completo (TIMI III) quando comparada com o t-PA, com menor necessidade de intervenções corona-

rianas nas primeiras 6h após a terapia em comparação com a alteplase^{11,12}. Wilcox *et al.*¹³ demonstraram que a reteplase está relacionada com melhor prognóstico nos primeiros 35 dias após a terapia em comparação com a SK, tendo menor incidência, nesse período, de complicações como choque cardiogênico, hipotensão, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. Até o momento, essa droga não é comercializada no Brasil.

Contraindicações

Além das contraindicações gerais comuns a todas as drogas da classe (ver Quadro 21.1), a reteplase deve ser administrada com cautela em pacientes com mais de 75 anos e em gestantes, pelo risco aumentado de sangramento. Pacientes com alergia conhecida a componentes da medicação não devem ser tratados com reteplase.

Riscos e efeitos adversos

Os efeitos adversos relacionam-se, principalmente, ao aumento do risco de sangramento e estão associados à terapia combinada com drogas como heparina e AAS. Os principais sítios de sangramento identificados são os locais de aplicação da injeção e os tratos gastrointestinal e geniturinário. Anemia, reações anafiláticas e embolia por colesterol também foram relatados, embora sejam mais raros. Não há dados referentes à eficácia e segurança do uso de reteplase em crianças.

Interações medicamentosas

Não há estudos sobre a interação da reteplase com drogas cardioativas. Há risco de sangramento quando associada com heparina ou antagonistas da vitamina K, além de drogas que alteram a função plaquetária, como AAS, e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, como o abciximabe, caso sejam administrados antes da reteplase. A administração de reteplase pode diminuir os níveis de plasminogênio e fibrinogênio; logo, testes de coagulação e/ou atividade fibrinolítica realizados durante a terapia com a droga podem produzir resultados imprecisos. Para evitar artefatos fibrinolíticos nesses testes, recomenda-se utilizar 2μM de clorometilcetona nas amostras de sangue periférico.

Tenecteplase

Tenecteplase (TNK) é um agente fibrinolítico ativador recombinante do plasminogênio específico para fibrina, derivado do t-PA humano por meio de modificações em três posições da estrutura da proteína, usado para restaurar

imediatamente o completo fluxo da artéria coronária e diminuir mortalidade em pacientes com suspeita de IAM com elevação do segmento ST ou IAM com bloqueio recente de ramo esquerdo. É um fibrinolítico de terceira geração desenvolvido com o objetivo de prolongar a meia-vida, melhorar a especificidade à fibrina e aumentar a resistência ao PAI-1.

Mecanismo de ação

TNK é uma glicoproteína constituída por 527 aminoácidos que se liga à fibrina (componente do trombo) e, seletivamente, converte o plasminogênio em plasmina, a qual degrada a matriz de fibrina do trombo. Difere da reteplase pela substituição da treonina 103 pela asparaginina, da asparaginina 117 pela glutamina, ambas no domínio Kringle 1, e substituição da tetra-alanina nos aminoácidos 296-299 no domínio das proteases com substituição de uma lisina, uma histidina e duas argininas por quatro alaninas. Dessa forma, TNK apresenta maior especificidade à fibrina e maior resistência à inativação por seu inibidor endógeno (PAI-1) do que o t-PA humano. Após a administração de TNK, verifica-se consumo dependente da dose de α_2 -antiplasmina (inibidor da fase líquida da plasmina), com consequente aumento dos níveis sistêmicos de geração de plasmina. Essa observação é coerente com o efeito intencional da ativação do plasminogênio.

Características farmacológicas

Administra-se TNK por via intravenosa. Retira-se da circulação por meio de ligação específica a receptores hepáticos, seguida de catabolismo em pequenos peptídeos. Contudo, a porcentagem de ligação aos receptores hepáticos é menor que no t-PA humano, resultando em meia-vida prolongada. Os dados da distribuição tecidual e eliminação foram obtidos em estudos com TNK radioativo administrado em ratos. O fígado é o principal órgão no qual a droga é distribuída. Não se sabe se TNK se liga às proteínas plasmáticas em humanos e em qual extensão.

Após uma única injeção intravenosa em *bolus* de TNK em pacientes com IAM, os antígenos de TNK apresentam eliminação plasmática bifásica. Dentro da faixa terapêutica, a depuração de TNK não é dependente da dose. A meia-vida inicial dominante é de 24min, a qual é cinco vezes maior que a meia-vida do t-PA humano. A meia-vida terminal é de 129min e a depuração plasmática é de 119mL/min. Maior peso corporal resultou em aumento moderado da depuração de TNK e o aumento da idade resultou em leve diminuição da depuração. Normalmente, as mulheres apresentam depuração menor que os homens,

o que pode ser explicado pelo fato de as mulheres apresentarem, em geral, menor peso corporal.

Deve-se administrar TNK em associação com heparina. Armstrong *et al.*¹⁴ demonstraram, no estudo ASSENT-3 PLUS, que a associação com a heparina de baixo peso molecular é preferível à heparina não fracionada, por ter menor risco de acidente vascular encefálico e hemorragias.

Como TNK é metabolizado pelo fígado, não se espera que a disfunção renal afete a farmacocinética.

Indicações

Indica-se TNK para tratamento trombolítico nas primeiras 12h após início dos sintomas na suspeita de IAM com elevação persistente do segmento ST ou na suspeita de IAM com bloqueio recente do ramo esquerdo.

TNK é mais eficaz que SK na recuperação da plena perfusão da artéria coronária.

O esquema atualmente recomendado para TNK consiste em injeção intravenosa única de 0,53mg/kg em infusão rápida (10s). Realiza-se a anticoagulação imediatamente após a trombólise. Assim como todo fibrinolítico utilizado em *bolus*, facilita o tratamento mais rápido tanto pré-hospitalar como hospitalar e reduz as chances de erro em sua administração.

Contraindicações

Contraindica-se TNK quando há hipersensibilidade à substância ativa ou aos componentes da fórmula. Aplicam-se também as contraindicações gerais do uso de trombolíticos (ver Quadro 21.1).

Riscos e efeitos adversos

A hemorragia é o efeito indesejável mais associado ao uso de TNK. O tipo mais comum é o sangramento superficial no local da administração. Equimoses são comuns, mas não requerem tratamento específico. Sangramentos gastrointestinais, geniturinários ou nasais ocorrem em menos de 10% dos casos. Raramente (menos de 1% dos casos) observa-se hemopericárdio, sangramento retroperitoneal e hemorragia cerebral.

Arritmias cardíacas muitas vezes acompanham o tratamento de pacientes recebendo TNK para IAM, mesmo quando bem-sucedidos. Hipotensão arterial também pode ocorrer. Às vezes relataram-se reações anafilactoides (erupções cutâneas, urticária, broncoespasmos, edema de laringe). Náuseas, vômitos e febre são frequentes e constituem os eventos adversos não hemorrágicos mais comuns.

Interações medicamentosas

A associação com anticoagulantes, inibidores da glicoproteína IIIb/IIa e/ou antiadesivos plaquetários pode aumentar o risco de hemorragias. Estudos mais detalhados de interação entre TNK e medicamentos administrados em pacientes com IAM não foram realizados.

Usos terapêuticos dos trombolíticos

Infarto agudo do miocárdio

O IAM decorre da evolução natural de um evento isquêmico agudo e prolongado da circulação coronariana, resultando em necrose macroscópica do músculo cardíaco. Ele faz parte das síndromes coronarianas agudas.

É uma doença altamente prevalente, chegando a 7,5 milhões de mortes em todo o mundo. Cada vez mais prevalente no Brasil, o IAM foi responsável por mais de 80.000 mortes no ano de 2003, correspondendo a quase 10% do total de óbitos no país. A letalidade estimada é de 30%, chegando a 50% na primeira hora. Além disso, há elevada morbidade entre os sobreviventes e muitos pacientes continuam morrendo sem acesso a tratamento adequado.

Fisiopatologia

A principal explicação para a ocorrência de IAM é a formação de um trombo adjacente à placa aterosclerótica que sofreu erosão ou ruptura. O fenômeno de instabilidade da placa é decorrente de uma resposta inflamatória crônica em seu interior, mediada por macrófagos e linfócitos, que liberam proteinases com ação lesiva sobre a sua cápsula fibrosa. Tais eventos, associados a um fluxo sanguíneo turbilhonado, provocam ruptura da placa e exposição do núcleo lipídico, com subsequente liberação de substâncias trombogênicas, como o fator tecidual, presente na superfície dos macrófagos ativados, e o fator de von Willebrand, os quais ativam a cascata da coagulação.

O fator tecidual ativa a via extrínseca da coagulação (fator VII), resultando na produção local de trombina, potente estimulador da agregação plaquetária e formação de fibrina. Em resposta à lesão endotelial, as plaquetas aderem-se às glicoproteínas IIb e IIIa presentes na superfície endotelial, liberando tromboxano A₂, serotonina e outras substâncias vasoativas. Na superfície plaquetária, os fatores V e X da coagulação são ativados, resultando na formação de mais fibrina.

O trombo decorrente desse processo leva a uma interrupção do fluxo sanguíneo coronariano, com desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio. Quando a interrupção do fluxo coronariano é total e não há circulação colateral compensatória, a isquemia persistente pode provocar necrose do miocárdio, resultando em IAM com elevação do segmento ST no eletrocardiograma. Contudo, havendo obstrução parcial ou recanalização espontânea, o quadro clínico é de angina instável ou IAM sem elevação de ST (Fig. 21.5).

Tratamento do IAM com elevação do segmento ST

Os objetivos do tratamento do IAM são prevenir o óbito, minimizar o desconforto do paciente, limitar a extensão do dano do miocárdio e restabelecer a perfusão do vaso antes da lesão irreversível. Diversos trabalhos já demonstraram que quanto mais precoce a intervenção, melhores os resultados alcançados, com redução significativa da mortalidade. A terapia de reperfusão pode ser mecânica (intervenção coronariana percutânea) ou farmacológica (indução da trombólise por agente fibrinolítico).

Nos serviços em que há hemodinâmica disponível, profissionais capacitados e que atendem aos critérios da AHA para serem considerados de excelência (Quadro 21.3), a intervenção coronária percutânea primária é a opção terapêutica de escolha para a maioria dos pacientes com IAM com elevação do segmento ST, pois permite melhor recuperação da perfusão com menor taxa de mortalidade e de um infarto novo. Mais ainda, com risco menor de acidente vascular encefálico hemorrágico.

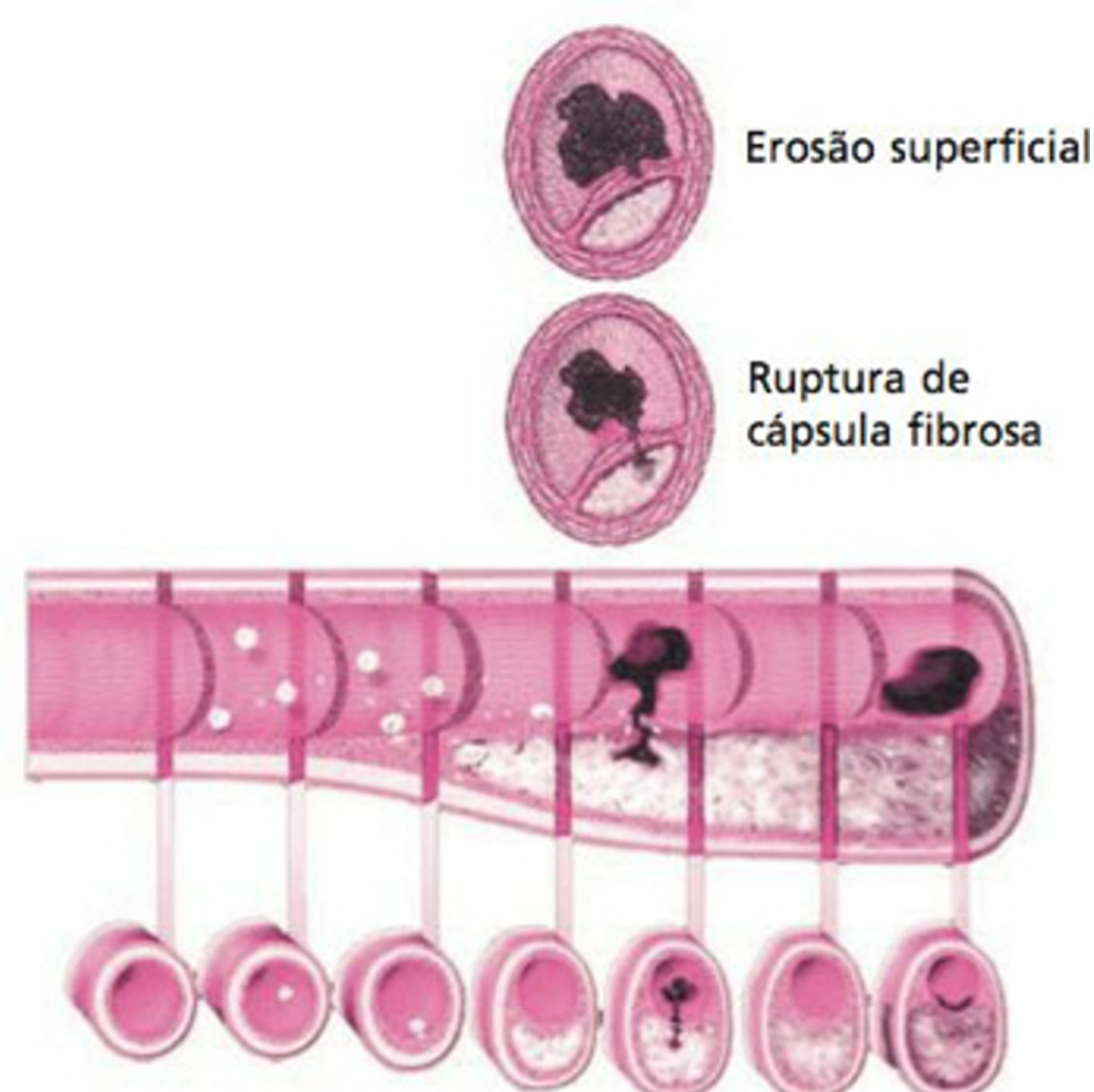


Figura 21.5 – Fisiopatologia do IAM. Adaptado de Libby¹⁵.

Entretanto, no Brasil e em diversos locais no mundo, a disponibilidade de angioplastia primária ainda é limitada na maioria dos centros, sendo a terapia fibrinolítica uma modalidade terapêutica importante e, em muitos casos, a única opção.

Trombólise química

As indicações de terapia de reperfusão no IAM estão descritas no Quadro 21.4.

Todas as drogas fibrinolíticas disponíveis para uso comercial mostraram redução de mortalidade no tratamento do IAM com elevação do segmento ST em ensaios clínicos randomizados. O uso dos trombolíticos deve ser precoce, com benefício maior nas primeiras 4h de sintomatologia, com intervalo porta-agulha menor que 30min. A indicação para trombólise é até 12h de sintomatologia, podendo se estender para até 24h na presença de elevação persistente do segmento ST ou indícios clínicos de isquemia ainda em curso. Esses casos fora da janela de tempo deverão ser avaliados e discutidos com um cardiologista.

Escolha do trombolítico

O trombolítico ideal seria aquele com rápida reperfusão e eficácia próxima a 100%, com fácil e rápida administração, que não apresentasse evento hemorrágico ou interação negativa com outros tratamentos e tivesse boa relação custo-benefício. Entretanto, não existe um trombolítico superior ao outro quanto à redução da mortalidade; todas

as drogas disponíveis proporcionam o mesmo benefício. Há diversos esquemas terapêuticos disponíveis, e a terapia deve ser individualizada de acordo com o perfil do paciente e as circunstâncias do atendimento (Tabela 21.2).

- *Estreptocinase*: é a droga mais usada no Brasil, indicada para pacientes com alto risco de hipertensão intracraniana e para idosos. É mais barata, porém pode provocar mais efeitos adversos que as drogas fibrínoespecíficas. A dose é de 1.500.000UI infundida em 30 a 60min. Em casos de vômitos, administrar metoclopramida. É necessário reduzir a infusão em caso de hipotensão ou reações alérgicas. Deve-se suspender imediatamente a infusão de SK em caso de choque anafilático.
- *Alteplase*: mostrou maior redução de mortalidade quando comparada à SK, sobretudo em pacientes com menos de 70 anos e naqueles com IAM de parede anterior. Entretanto, há maior risco de acidente vascular encefálico hemorrágico e alto custo. Deve ser associada à heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux. A dose é um *bolus* de 15mg, seguido de 0,75mg/kg durante 30min, e 0,50mg/kg durante 60min. A dose máxima é de 100mg.
- *Tenecteplase*: ensaios clínicos mostraram benefício similar ao da alteplase. Entretanto, a TNK tem menor

Quadro 21.3 – Recomendações da AHA para habilitação de serviço de hemodinâmica

- Centro realizar pelo menos 200 procedimentos por ano
- Mínimo de 36 angioplastias primárias para IAM com elevação do segmento ST por ano
- Mínimo de 75 intervenções por hemodinamista por ano
- Centro com capacidade para realizar cirurgia cardíaca
- Estatística de desfechos adversos comparáveis com outros serviços

Adaptado de Antman et al.¹⁶.

Quadro 21.4 – Indicações de terapia de reperfusão

- Dor ou desconforto torácico e elevação do segmento ST ($\geq 0,1\text{mV}$) em duas derivações contíguas (V2 e V3: $\geq 0,2\text{mV}$ em homens e $\geq 0,15\text{mV}$ em mulheres) ou novo/presumivelmente novo bloqueio de ramo esquerdo, menos de 12h após início dos sintomas (classe I; nível de evidência A). Se for trombólise química, não deve haver contraindicação
- Dor ou desconforto torácico e elevação do segmento ST ($\geq 0,1\text{mV}$) em duas derivações contíguas (V2 e V3: $\geq 0,2\text{mV}$ em homens e $\geq 0,15\text{mV}$ em mulheres) ou novo/presumivelmente novo bloqueio de ramo esquerdo, mais de 12h após início dos sintomas e indícios clínicos ou de ECG de isquemia persistente ("ocorrendo") (classe IIa; nível de evidência C). Se for trombólise química, não deve haver contraindicação
- Lembrar que derivações adicionais são necessárias para o diagnóstico de infarto de VD (V3R, V4R) e de parede posterior de V5 (V7 a V8)

Adaptado de Martins et al.¹⁷.

Tabela 21.2 – Características dos trombolíticos

Propriedades	SK	t-PA	rt-PA	TNK-t-PA
Meia-vida	20	5	15	20
Fibrinoespecificidade	Baixa	Alta	Alta	Alta
Dose usual	1.500.000UI	100mg	20UI	40mg
Administração	30 – 60min	<i>Bolus</i> de 15mg, 50mg em 30min e 35mg em 60min	10UI (em 2min) e 10UI após 30min	Em <i>bolus</i> , dose única
Anticoagulação associada	Enoxaparina ou fondaparinux; heparina comum é uma alternativa	Enoxaparina; heparina comum é uma alternativa	Enoxaparina; heparina comum é uma alternativa	Enoxaparina; heparina comum é uma alternativa
Antigenicidade	2+	Não	Não	1+
Hipotensão	3+	1+	1+	1+
Patência em 90min	51%	73 – 84%	83%	77 – 88%
Incidência de AVEh	0,4%	0,7%	0,8%	0,7%
Reoclusão	5 – 20%	10 – 30%	–	5 – 20%
Vidas salvas/1.000	30	40	40	40
Custos (US\$)	563	3.940	2.895	2.917

Adaptado de Martins et al.¹⁷.

risco de sangramento, com maior comodidade e facilidade na administração, em dose única, em *bolus*, variando de 30 a 50mg de acordo com o peso corporal. Deve ser associada à heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux.

- **Retepase:** fármaco não disponível no Brasil, a reteplase também necessita ser associada à heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux. Deve ser administrada em dois *bolus* de 10UI com intervalo de 30min entre eles.

Todos os pacientes submetidos à terapia de reperfusão com trombolíticos devem ser monitorizados continuamente, sobretudo nas primeiras 24h, sempre em busca de sangramentos, hipotensão e arritmias de reperfusão.

Trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar

TVP e TEP são duas apresentações clínicas da mesma condição patológica – a trombose venosa – e, portanto, apresentam os mesmos fatores de risco para o seu desenvolvimento (Quadro 21.5). A TEP é uma consequência da TVP na maioria dos casos – em cerca de 70% dos pacientes com TEP podemos encontrar indícios de TVP.

A apresentação clínica das duas condições traz algumas características distintas; entretanto, o risco de morte diante

de um quadro de TEP é maior que o apresentado pelos pacientes com TVP. TEP encontra-se em um ponto de destaque por ser uma das afecções mais encontradas em pacientes hospitalizados e por apresentar mortalidade de 7 a 11% nos quadros agudos, sendo 90% desses casos em pacientes não tratados, segundo alguns estudos. Ocorrem 300.000 mortes anuais nos EUA, sendo apenas cerca de 7% dos casos identificados e tratados corretamente.

Além disso, a terapia farmacológica com emprego de trombolíticos é mais usual em quadros de TEP, sendo pouco difundido o uso de trombolíticos para tratamento dos quadros de TVP. Com relação a esta última, a trombólise

Quadro 21.5 – Fatores de risco para TVP e TEP

- Grandes cirurgias (principalmente ortopédicas)
- Trauma
- Fraturas de quadril e ossos da perna
- Insuficiência cardíaca
- Uso de contraceptivos orais
- Câncer
- Gravidez/pós-parto
- TVP/TEP prévios
- Trombofilia
- Imobilidade
- Veias varicosas

Adaptado de Chairperson et al.¹⁸.

não costuma ser indicada, exceto nos casos de acometimento de grande extensão do leito vascular, que pode acarretar ocorrência de *phlegmasia cerulean dolens* e até mesmo necrose (gangrena venosa) ou de acometimento proximal, que aumenta o risco de desenvolvimento de TEP. Contudo, a grande maioria dos estudos acerca do uso de trombolíticos em quadros de TVP não é randomizada e as evidências são obtidas de uma série de casos relatados.

Por esses motivos, serão apresentados os aspectos concernentes ao uso de trombolíticos em um paciente com TEP. A terapia farmacológica com uso de anticoagulantes e antiplaquetários será discutida nos respectivos capítulos.

Fisiopatologia

A TEP decorre de uma obstrução dos vasos pulmonares. Tal obstrução pode ser ocasionada pela presença de diversos materiais, sendo os êmbolos provenientes de trombos venosos dos membros inferiores e da pelve.

Rudolph Virchow, no século XIX, identificou três fatores principais que potencializam a formação de um trombo, conhecidos como a tríade de Virchow (Fig. 21.6):

- Hipercoagulabilidade.
- Lesão endotelial.
- Fluxo sanguíneo anormal (estase ou turbulência).

A partir dessa tríade, podemos identificar fatores de risco para o desenvolvimento de TEP, que podem ser primários (hereditários) ou secundários (adquiridos). Geralmente encontramos um dos fatores de risco nos pacientes com TEP; todavia, 20% deles apresentam um quadro sem ter um fator de risco identificado.

A associação desses fatores de risco potencializa a formação de trombos no sistema venoso, os quais podem sofrer deslocamentos, formando êmbolos que obstruem o

fluxo sanguíneo do leito pulmonar e desencadeiam o quadro de TEP.

Tratamento

Na maior parte dos casos de TEP, a anticoagulação é o tratamento de escolha inicial. É preciso, inicialmente, estratificar esses pacientes com o objetivo de identificar aqueles que serão beneficiados pela instituição de uma terapia trombolítica.

A estratificação dos pacientes de acordo com o risco deve ser feita de forma ágil para que o tratamento adequado possa ser instituído prontamente, pois a evolução da TEP pode ser rápida e fatal se não houver tratamento. Essa estratificação se faz com base em aspectos clínicos e na medida de marcadores de disfunção ou lesão miocárdica (Quadro 21.6).

As principais indicações para o uso de trombolíticos são instabilidade hemodinâmica com oxigenação comprometida, hipotensão e choque; já a disfunção ventricular evidenciada pelo ecocardiograma ainda é uma indicação controversa. Ou seja, o tratamento trombolítico é, em geral, indicado para pacientes de alto risco, nos quais o uso de trombolíticos apresenta uma possibilidade de melhora para o paciente e cujo benefício será maior que as desvantagens advindas das possíveis complicações. Em última instância, a indicação da terapia trombolítica deve ser individualizada e direcionada para cada paciente, por meio de algoritmos bem estabelecidos na literatura, como observamos na Figura 21.7. Wan *et al.*²⁰, em uma meta-análise, identificou que o uso de trombolíticos em pacientes hemodinamicamente instáveis está associado a uma redução de mortalidade.

A terapia trombolítica apresenta resultados mais rápidos quando comparados ao uso de heparina isolada. Contudo, após 5 a 7 dias, não se verificam diferenças na

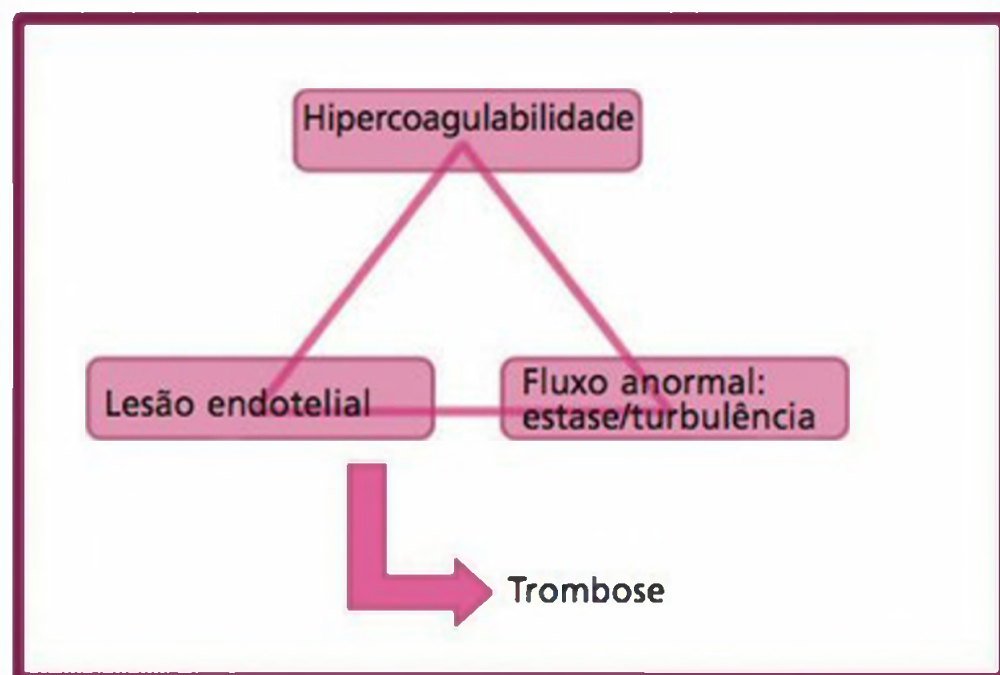


Figura 21.6 – Tríade de Virchow.

Quadro 21.6 – Marcadores úteis para estratificação de risco em TEP

Sinais clínicos

- Choque
- Hipotensão

Sinais de disfunção do VD

- VD dilatado, hipocinético ou com aumento de pressão no ecocardiograma
- Dilatação de VD na TC
- Elevação de peptídeo natriurético atrial

Marcadores de lesão miocárdica

- Troponinas

Adaptado de Chairperson *et al.*¹⁸.

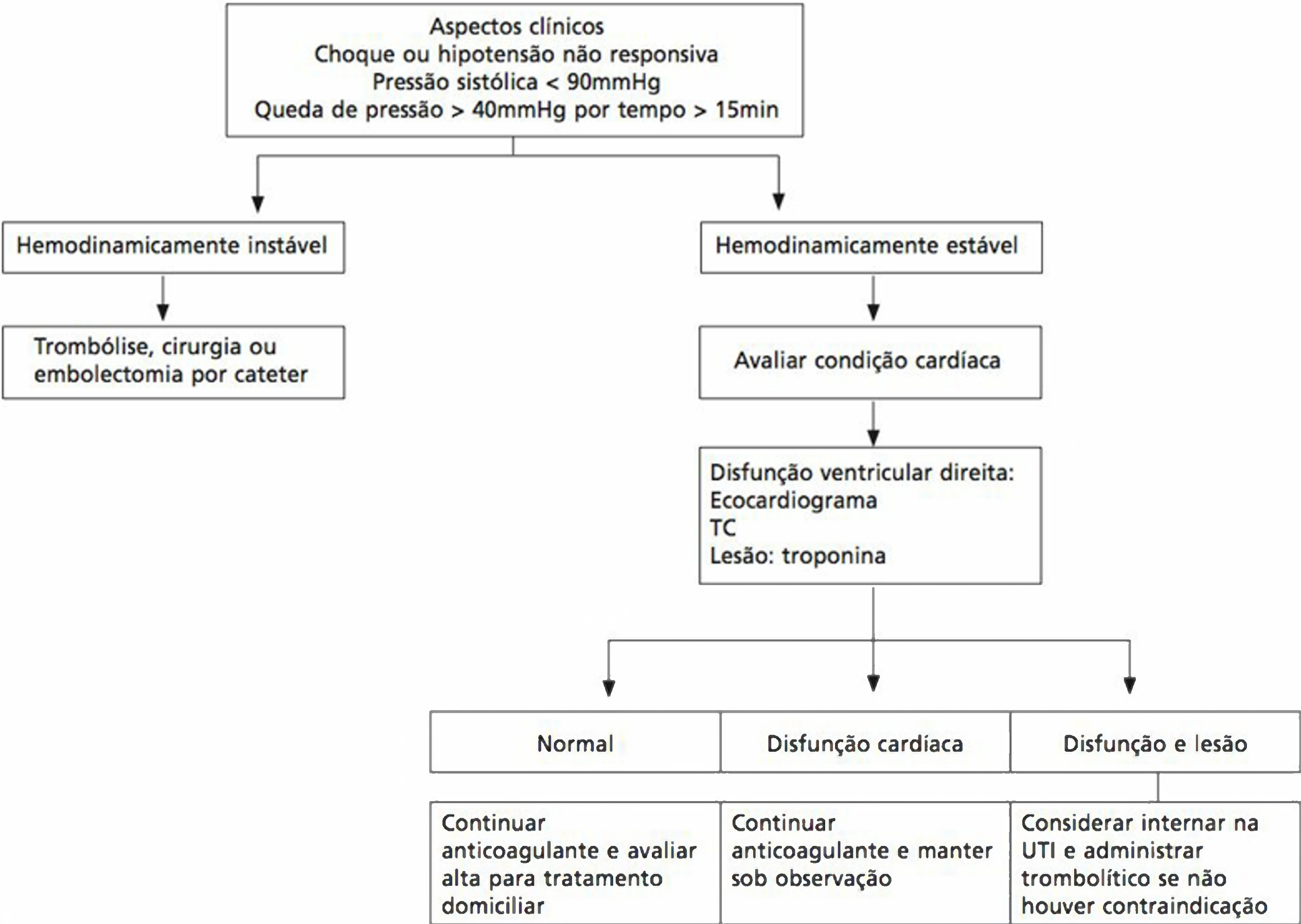


Figura 21.7 – Manejo clínico do paciente com embolia pulmonar aguda confirmada. Adaptado de Agnelli e Becattini¹⁹.

evolução da melhora do paciente. Já em relação aos pacientes hemodinamicamente estáveis, o uso de trombolíticos não apresenta redução da mortalidade ou do risco de recorrência de TEP.

As contraindicações ao uso de trombolíticos são as já apresentadas no Quadro 21.1.

O tratamento é mais eficaz quando iniciado precocemente, mas ainda se observam melhoras significativas quando instituímos a terapia até 14 dias após o aparecimento dos sintomas. As principais complicações, no caso de TEP, são as complicações decorrentes do uso de três drogas: t-PA, UK e SK. Dentre as complicações, a mais importante é a hemorragia, cujo risco pode ser minimizado evitando-se punções e outros procedimentos invasivos durante a terapia. A taxa dessa complicação é similar quando comparamos esses três agentes: 8,8%, 10,2% e 13,7% para SK, UK e t-PA, respectivamente.

Os locais mais comuns de sangramento são os locais de punção, o aparelho gastrointestinal e, eventualmente, o sistema nervoso central. Neste último caso, teremos um acidente vascular hemorrágico, a complicação mais preocupante e que precisa de intervenção imediata por se

tratar de uma emergência médica. A avaliação neurológica deve ser feita continuamente e, ao primeiro sinal de alteração, uma tomografia computadorizada de crânio pode confirmar o diagnóstico. Outras complicações são febre, reações alérgicas, náuseas e dores de cabeça.

Durante o tratamento, devemos suspender o uso de heparina. Após a finalização da terapia trombolítica, devemos medir o TTPa. Se o valor for inferior a 2,5 vezes o valor superior da normalidade, a heparina pode ser reintroduzida à terapia do paciente; caso contrário, solicitamos novo TTPa entre 2 e 4h para reavaliar, até que o paciente se encontre na faixa de segurança para retorno do uso da heparina. Se não for possível solicitar TTPa com rapidez, indica-se a administração de heparina imediatamente após o término do uso de trombolíticos. Quando o exame estiver disponível, deve-se ajustar a prescrição de heparina.

O Quadro 21.7 retrata como devem ser administradas as drogas trombolíticas no tratamento do TEP.

Em resumo, os trombolíticos são drogas de primeira escolha para pacientes com TEP de alto risco que se apresentam com instabilidade hemodinâmica, choque,

Quadro 21.7 – Doses indicadas de trombolíticos em TEP

- Estreptocinase: dose de ataque de 250.000UI em 30min, seguida de 100.000UI/h por 12 – 24h
- Urocinase: dose de ataque de 4.400UI em 10min, seguida de 4.400UI/kg/h por 12 – 24h
- rt-PA: 100 mg em infusão contínua por 2h OU 0,6mg/kg por 15min (dose máxima de 50mg)

Adaptado de Chairperson et al.¹⁸.

hipotensão e que não têm contraindicações para o uso dessa classe de medicamentos. O uso dessas drogas não é indicado em pacientes com estabilidade hemodinâmica e que apresentam TEP de baixo risco, devendo ser avaliado nos casos de TEP com risco moderado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As drogas trombolíticas têm fundamental importância no manejo clínico dos pacientes que sofreram IAM com elevação do segmento ST ou TEP de alto risco com instabilidade hemodinâmica, por reduzirem mortalidade e proporcionarem melhor sobrevida aos pacientes. Porém, evidências demonstram uma subutilização dessas drogas no Brasil, com muitos pacientes chegando ao óbito sem acesso a nenhum tipo de terapia de reperfusão.

Danchin et al.²¹ demonstraram que pacientes que receberam terapia de reperfusão em ambiente pré-hospitalar, comparados com os que receberam a trombólise intra-hospitalar, tiveram menor porcentagem de óbito durante o internamento (3,3% versus 8%), maior sobrevida após 1 ano (94% versus 89%) e risco relativo de óbito de 0,45 ($p = 0,05$). Essa tendência favorável ao tratamento pré-hospitalar é mais evidente quando a intervenção é realizada menos de 3,5h após o início dos sintomas.

Binbrek et al.²² demonstraram, em meta-análise recente, que pacientes tratados precocemente (média de 3,5h) apresentaram risco de mortalidade de apenas 3%, e 0,4% de risco de acidente vascular encefálico.

Muitos autores sugerem que o investimento em drogas trombolíticas, sobretudo no ambiente pré-hospitalar, com disponibilidade de equipamentos e recursos humanos devidamente capacitados, seria uma solução com bom custo-benefício no Brasil.

Não há evidência de superioridade de uma droga sobre a outra com relação à sobrevida, e a melhor opção é aquela que se tem disponível. Entretanto, a comodidade e facilidade da administração de drogas aplicadas em *bolus* sugerem-nas como uma boa opção de escolha no ambiente pré-hospitalar. Já no ambiente intra-hospitalar,

a SK seria droga de eleição por dispor de melhor perfil de custo-benefício e resultados similares aos de drogas mais modernas quanto ao impacto na sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. MACFARLANE, R. G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*, v. 202, p. 498-499, 1964.
2. FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 34, p. 229-237, 2001.
3. MEHTA, R. H. et al. Race, bleeding, and outcomes in STEMI patients treated with fibrinolytic therapy. *Am. J. Med.*, v. 124, p. 48-57, 2011.
4. PIEGAS, L. S. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 93, p. 179-264, 2009.
5. ROVELLI, F. et al. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*, v. 336, p. 365, 1990.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, v. 2, p. 349-360, 1988.
7. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
8. MURRAY, V. et al. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. *J. Int. Med.*, v. 267, p. 191-208, 2010.
9. BERKOWITZ, S. D. et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO) I investigators. *Circulation*, v. 95, p. 2508-2516, 1997.
10. GORE, J. M. et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study. Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial. *Circulation*, v. 83, p. 448-459, 1991.
11. SMALLING, R. W. et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID Investigators. *Circulation*, v. 91, p. 2725-2732, 1995.
12. WEAVER, W. D. Results of the RAPID 1 and RAPID 2 thrombolytic trials in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, v. 17, p. 14-20, 1996.
13. WILCOX, R. G. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet*, v. 346, p. 329-336, 1995.
14. ARMSTRONG, P. W. et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. ASSENT-3 and ASSENT-3 PLUS Investigators. *CMAJ*, n. 174, p. 1421-1426, 2006.

15. LIBBY, P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, v. 104, p. 365, 2001.
 16. ANTMAN, E. M. et al. ACC/AHA Practice Guidelines for the Management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, 2004. Disponível em: www.acc.org. Acesso em: 18 out. 2005.
 17. MARTINS, H. S. et al. **Emergências Clínicas: abordagem prática**. 5. ed. Barueri: Manole, 2010.
 18. CHAIRPERSON, A. T. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.*, v. 29, p. 2276-2315, 2008.
 19. AGNELLI, G.; BECATTINI, C. Acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, v. 363, p. 26-274, 2010.
 20. WAN, S. et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*, v. 110, p. 744-749, 2004.
 21. DANCHIN, N. et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome results from the French nationwide USIC 2000 Registry. USIC 2000 Investigators. *Circulation*, v. 110, p. 1909-1915, 2004.
 22. BINBREK, A. S. et al. Meta-analysis of studies of patients in the United Arab Emirates with ST-elevation myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *Am. J. Cardiol.*, v. 106, p. 1692-1695, 2010.
- the curve the shape of the future? *JAMA*, v. 293, p. 979-986, 2005.
- HARRIS, T.; MEEK, S. When should we thrombolyse patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature. *Emerg. Med. J.*, v. 22, p. 766-771, 2005.
- HO, W. K. et al. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA*, v. 182, n. 9, p. 476-481, 2005.
- KEELEY, E. C.; BOURA, J. A.; GRINES, C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, v. 361, p. 13-20, 2003.
- LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2006.
- RENDRIK, F. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina*, v. 34, p. 229-237, 2001.
- SCARVELIS, D.; WELLS, P. S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*, v. 175, n. 9, p. 1087-1092, 2006.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- SIMOONS, M. et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur. Heart J.*, v. 23, p. 1282-1290, 2002.
- TOPOL, E. J. et al. Survival outcomes 1 year after reperfusion therapy with either alteplase or reteplase for acute myocardial infarction: results from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) III Trial. *Circulation*, v. 102, p. 1761-1765, 2000.
- VERHEUGT, F. W. A. Acute myocardial infarction associated with ST segment elevation and the new European Society of Cardiology guidelines. *Heart*, v. 95, p. 1112-1117, 2009.
- WAINSTEIN, R.; FURTADO, M. V.; POLANCZYK, C. A. Trombólise pré-hospitalar no infarto agudo do miocárdio: uma alternativa factível para o Brasil? *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 90, p. 77-79, 2008.
- WONG, G. C. et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Circulation*, v. 106, p. 202-207, 2002.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ARAÚJO, D. V. et al. Custo-efetividade da trombólise pré-hospitalar vs intra-hospitalar no infarto agudo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 90, p. 100-107, 2008.
- FALCÃO, L. F. R.; GUIMARÃES, H. P.; AMARAL, J. L. G. **Medicina Intensiva para Graduação**. São Paulo: Atheneu, 2006.
- FAUCI, S. A. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 17. ed. New York: McGraw Hill, 2008.
- FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina*, v. 34, p. 229-237, 2001.
- GERSH, B. J. et al. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of

Função Antiplaquetária

William Faviere

INTRODUÇÃO

As plaquetas são elementos importantes no processo saúde-doença, visto que são essenciais na hemostasia primária e na reparação endotelial, porém também estão envolvidas no desenvolvimento da síndrome coronariana aguda, contribuem para a ocorrência dos eventos cerebrovasculares e participam do processo de formação e extensão das placas ateromatosas. São, reconhecidamente, fontes de mediadores inflamatórios e a ativação plaquetária por gatilhos inflamatórios é um componente crítico da aterosclerose, pois evidências mostram que a doença aterosclerótica é um processo inflamatório crônico, e a síndrome coronariana tem um importante componente inflamatório.

PLAQUETAS NA HEMOSTASIA PRIMÁRIA

As plaquetas são produzidas a partir dos megacariócitos, como células anucleadas nas quais faltam DNA genômico, mas que contêm RNA mensageiro (mRNA) derivado do megacariócito e toda uma maquinaria de tradução genética necessária para a síntese de proteínas. Pré-RNA *splicing*, uma típica função nuclear, tem sido detectada no citoplasma plaquetário.

As plaquetas, após deixarem a medula óssea, circulam por aproximadamente dez dias, sendo sua função primária interromper a hemorragia decorrente de trauma tecidual ou lesão vascular.

Ativação plaquetária

O agrupamento inicial das plaquetas no local da lesão vascular é mediado pela glicoproteína Ib/V/IX, um

receptor complexo, estruturalmente único, que se expressa nos megacariócitos e nas plaquetas. O ligando mais importante para um dos componentes desse complexo, a glicoproteína Ib, é o fator de von Willebrand, e sua ausência causa anomalias na hemostasia primária e na coagulação. Além da glicoproteína Ib, vários receptores nos colágenos, com a mesma função agrupadora, são encontrados na superfície plaquetária, notadamente as glicoproteínas VI e Ia, membros da superfamília das imunoglobulinas.

Após a adesão inicial das plaquetas à matriz extracelular, o processo de reparação exige resposta rápida a mediadores, incluindo-se difosfato de adenosina (ADP), tromboxano A2, trombina e epinefrina. Estes amplificam e sustentam a resposta plaquetária inicial (Fig. 22.1) e ainda recrutam os trombócitos circulantes para a formação do tampão hemostático.

A maioria dos agonistas da ativação plaquetária assim o faz por meio de receptores acoplados à proteína G. A via final para todos é a ativação de uma integrina, a glicoproteína IIb/IIIa, o principal receptor para a adesão e a agregação plaquetárias.

Vários outros substratos com ação adesiva ligam-se à glicoproteína IIb/IIIa: o fibrinogênio, que exerce papel importante na manutenção da estabilidade do trombo, ao promover a ligação por pontes das integrinas glicoproteínas IIb/IIIa entre as plaquetas; e o fator de von Willebrand, necessário na facilitação das pontes interplaquetárias em condições especiais. Plaquetas quiescentes apresentam pré-RNA para o fator tecidual, o iniciador primário da cascata da coagulação e responsável pela conversão da protrombina em trombina e do fibrinogênio em fibrina. A sinalização para o pré-RNA *splicing* do fator tecidual permite a síntese de suas proteínas bioativas e resulta na

produção do fator tecidual derivado das plaquetas para a propagação e a estabilização do trombo.

O endotélio vascular também exerce papel importante no controle da reatividade plaquetária. Assim o faz por três vias importantes: ácido araquidônico-prostaciclina, L-arginina-óxido nítrico e ecto-adenosina difosfatase endotelial (ecto-ADPase).

As células endoteliais convertem o ácido araquidônico em prostaciclina com a participação da ciclo-oxigenase (COX)-1 ou 2. A geração de prostaciclina inibe a função plaquetária pela elevação dos níveis de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico intracelular, alterando as propriedades do ligando das glicoproteínas IIb/IIIa para proteínas adesivas solúveis, como o fibrinogênio e o fator de von Willebrand (ver Fig. 22.1), e, consequentemente, dificultando a agregação das plaquetas.

O óxido nítrico difunde-se para o interior dos trombócitos, estimula a produção de monofosfato de guanosi-na (GMP) cíclico, regula a ação de proteínas cinases dependentes do GMP cíclico, causando diminuição secundária no influxo de Ca^{2+} e alterando a conformação necessária da glicoproteína IIb/IIIa para a ligação da integrina ao fibrinogênio, e, por meio disso, diminui o número e a afinidade dos sítios de ligação do fibrinogênio na superfície plaquetária.

A ecto-ADPase é um componente integral da superfície da célula endotelial. Ela limita o nível plasmático de nucleotídeos (ADP e ATP) e é ativada por substratos. A atividade da ecto-ADPase anula a fase de recrutamento da atividade plaquetária, pelo fato de remover os nucleotídios dos fluidos do meio em que se encontra.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

A importância do papel desempenhado pelo tromboxano A2 ou pelo ADP em amplificar a ativação plaquetária durante o processo de hemostasia é assegurada pelo aumento significativo (2×) na incidência de sangramentos de maior porte (na sua maioria, no trato digestivo alto), associado ao uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em dose baixa ou das tienopiridinas ticlopidina ou clopidogrel. A relevância das interações das glicoproteínas IIb/IIIa na hemostasia primária é amplamente conhecida pelos estudos da trombastenia de Glanzmann e pela associação de complicações hemorrágicas com o uso de bloqueadores farmacológicos da glicoproteína IIb/IIIa.

O comprometimento da hemostasia primária pelas drogas antiplaquetárias não pode ser dissociado de seus efeitos na prevenção da trombose arterial, o que sugere que mecanismos semelhantes contribuem para ambos os processos. Entretanto, o bloqueio transitório e incompleto da

COX-1 plaquetária e da glicoproteína IIb/IIIa por alguns anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores dessas glicoproteínas, respectivamente, é associado a aumento de risco de sangramento e à falta de eficácia antitrombótica, sugerindo que a duração e a extensão da inibição plaquetária necessária para impedir a hemostasia sejam diferentes daquelas exigidas para prevenir a aterotrombose.

PLAQUETAS E DESENVOLVIMENTO DA LESÃO ATEROSCLERÓTICA

Existem várias evidências da participação plaquetária no desenvolvimento da lesão aterosclerótica. Plaquetas que se aderem à parede vascular em sítios de ativação da célula endotelial contribuem para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas crônicas e, quando estas se rompem, promovem o início abrupto de trombose arterial. Em camundongos apolipoproteína E (apoE)^{-/-}, a adesão de plaquetas ao endotélio de artérias carótidas ocorre antes que a lesão aterosclerótica seja visível. O fator de von Willebrand, quando produzido em alta quantidade pelas células endoteliais em resposta a um estímulo inflamatório, pode recrutar plaquetas para esse local; a interação entre a glicoproteína Ib e o fator de von Willebrand permite o rolamento das plaquetas sobre as células endoteliais; as lesões ateroscleróticas em camundongos fator de von Willebrand^{-/-} são menores do que aquelas observadas nos *wild-type*. A inibição da síntese de tromboxano plaquetário, bem como o seu antagonismo ou a deleção do seu receptor, retarda a aterogênese em modelos murinos.

Plaquetas ativadas também podem influenciar na progressão da formação da placa aterosclerótica mediante liberação de ligandos adesivos, por exemplo, P-selectina, que se expressa na membrana plaquetária e promove a mediação da interação plaqueta-endotélio. A sinalização promovida pela P-selectina estimula os monócitos e os macrófagos a produzirem substâncias quimioatraentes ou fatores de crescimento. Em camundongos apoE^{-/-}, as plaquetas ativadas exacerbam a aterosclerose de maneira dependente da P-selectina.

Mediadores inflamatórios derivados das plaquetas

As plaquetas ativadas liberam mediadores inflamatórios e mitogênicos no microambiente local e, por seu intermédio, alteram as propriedades quimiotáticas e adesivas das células endoteliais. Essas alterações induzidas auxiliam a

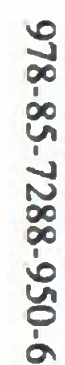


Figura 22.1 – Agonistas, receptores e sistemas efetores na ativação plaquetária.

A ativação de plaquetas é induzida pela interação de vários agonistas com seus receptores expressos sobre a membrana de plaquetas. Os *painéis A, B e C* retratam a sinalização mediada por tromboxano A₂ (TXA₂), difosfato de adenosina (ADP) e trombina, respectivamente. O TXA₂ é sintetizado a partir do ácido araquidônico (AA) pelas plaquetas ativadas via ciclo-oxigenase (COX) (*bloco A*). Uma vez formado, o TXA₂ pode se difundir através da membrana e ativar outras plaquetas. Nas plaquetas, existem duas variantes do receptor TXA₂: TP α e TP β , os quais se diferem na sua porção caudal citoplasmática. TP α e TP β acoplam-se às proteínas Gq e G12 ou G13, todas capazes de ativar a fosfolipase C (PLC). Essa enzima promove a degradação dos fosfoinositídeos da membrana (como fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato [PIP₂]), liberando os segundos mensageiros inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O DAG ativa a proteína cinase C (PKC) intracelular, promovendo a fosforilação das proteínas. A produção do IP₃ aumenta os níveis do Ca²⁺ citosólico, que é liberado do retículo endoplasmático. ADP é liberado a partir das plaquetas e dos eritrócitos. As plaquetas expressam, pelo menos, dois receptores para o ADP – P2Y₁ e P2Y₁₂ –, os quais se acoplam à Gq e à Gi, respectivamente (*painel B*). A ativação do P2Y₁₂ inibe a adenilato ciclase, causando diminuição do nível de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico, e a ativação do P2Y₁ provoca aumento do nível de Ca₂₊ intracelular. O receptor P2Y₁₂ é o principal receptor capaz de amplificar e sustentar a ativação plaquetária em resposta ao ADP. Trombina é rapidamente gerada nos locais de lesão vascular a partir da protrombina circulante e, além de mediar a geração de fibrina, representa o mais potente ativador das plaquetas (*painel C*). As respostas plaquetárias à trombina são, em grande parte, mediadas pelos receptores ativados por proteases ligadas à proteína G (PAR), e que são ativados após a clivagem, controlada pela trombina, do seu exodomínio N-terminal. Plaquetas humanas expressam PAR1 e PAR4. Os PAR1 acoplam-se aos membros das famílias de proteínas G12/13, Gq e Gi. As subunidades α de G12 e G13 carregam fatores Rho guanina-nucleotídeo intercambiáveis (Rho GEF), promovendo respostas do citoesqueleto Rho-mediada e que, provavelmente, estão envolvidos na mudança na forma das plaquetas. As vias de sinalização Gq e Gi promovem o aumento do Ca²⁺ intracelular e a diminuição do AMP cíclico, respectivamente. O *painel D* representa a sinalização do interior da célula para fora. Os efeitos dos agonistas em resposta à diminuição nos níveis de AMP cíclico e ao aumento nos níveis de Ca²⁺ intracelular levam à agregação plaquetária, mediante mudança nas propriedades de ligação do ligando das glicoproteínas IIb/IIIa (α IIb β 3), que adquire a habilidade de ligar proteínas adesivas solúveis como o fibrinogênio e o fator de von Willebrand. A liberação de ADP e TXA₂ induz mais ainda a ativação e a agregação plaquetárias. A sequência peptídica ácido aspártico-glicina-arginina (RGD) das proteínas adesivas ligam-se ao receptor glicoproteínas IIb/IIIa. O fibrinogênio contém duas sequências RGD em sua cadeia α : uma na região N-terminal e outra na região C-terminal. Um estudo com ratos fibrinogênio^{-/-} mostrou que o fator de von Willebrand sozinho não é suficiente para assegurar agregação plaquetária estável, reforçando a hipótese de que a ligação simultânea do fator de von Willebrand às glicoproteínas IIb/IIIa e Ib α permite o contato inicial entre as plaquetas, ao passo que o fibrinogênio é necessário para a ligação permanente entre as glicoproteínas IIb/IIIa ativadas nas plaquetas adjacentes e para a garantia de formação de um agregado plaquetário estável. PGH₂ = prostaglandina H₂; PLA₂ = fosfolipase A₂; TXAS = tromboxano sintetase.

quimiotaxia, a adesão e a transmigração dos monócitos no local da inflamação.

Ligandos CD40 de origem plaquetária induzem o endotélio à resposta inflamatória. Esse ligando, originalmente identificado nos linfócitos T ativados, é uma proteína transmembrana da família do fator de necrose tumoral. Está estocada no citoplasma das plaquetas em repouso e rapidamente aparece na superfície após a ativação da plaqueta. Na membrana plaquetária, sofre clivagem em minutos, ou mesmo horas, gerando um fragmento solúvel funcionante.

Ligando CD40 de origem plaquetária pode induzir as células endoteliais a produzir espécies reativas de oxigênio, moléculas de adesão, quimiocinas e fator tecidual, sendo todos componentes da resposta inflamatória. O bloqueio da via de sinalização dos ligandos CD40-CD40 inibe, de forma significativa, a formação da placa aterosclerótica e o depósito de lipídios em camundongos receptor-LDL^{-/-}.

Vários fatores de risco cardiovasculares, incluindo fumo e *diabetes mellitus* tipo 2, estão associados à ativação plaquetária e à liberação aumentada de ligando CD40.

Ativação plaquetária e espécies reativas de oxigênio

A liberação aumentada de espécies reativas de oxigênio (por exemplo, O₂⁻), oriunda da parede vascular (onde as células endoteliais e dos músculos lisos expressam uma variedade de enzimas que geram essas espécies), afeta indiretamente a ativação das plaquetas, porque essas espécies retiram o óxido nítrico do microambiente.

O₂⁻ são limpadores (*scavengers*), funcionalmente relevantes, do óxido nítrico e regulam as ectonucleotidases redox-sensíveis nas plaquetas e na membrana da célula endotelial. A retirada do óxido nítrico por ação das espécies reativas do oxigênio impede sua participação na desagregação tardia de um trombo.

A geração aumentada dessas espécies reativas de oxigênio pode induzir peroxidação lipídica dos fosfolípidos da membrana celular ou da LDL circulante, levando à exacerbação da produção de isoprostanos F₂, uma família de isômeros de prostaglandinas oriundas do ácido araquidônico, mediante um mecanismo catalisado por radicais livres. Isoprostanos F₂ podem modular as reações de adesão e ativação plaquetária induzida por baixos níveis de outros agonistas.

Em mulheres obesas, em indivíduos com hipercolesterolemia, em diabéticos tipo 2 ou com homocistinúria homozigótica, a relação consistente entre as taxas de

formação de isoprostanos F₂ e tromboxano sugere que o estado de inflamação de baixo grau associado a esses distúrbios metabólicos pode ser o gatilho primário da ativação plaquetária tromboxano-dependente, a qual é decorrente, pelo menos em parte, da peroxidação lipídica.

Plaquetas na aterogênese humana

A evidência do papel desenvolvido pelas plaquetas na aterogênese humana é limitada e demonstrada de forma indireta. Uma quantidade significativa de quimiocinas e de fatores de crescimento é detectável nas placas ateroscleróticas. Ademais, a ativação plaquetária está associada a aumento da espessura da parede da artéria carótida e a espessamento progressivo das artérias em pacientes com diabetes tipo 2. Ativação persistente, refletida pela excreção aumentada de metabólitos de tromboxano, é relatada em associação com fatores de alto risco cardiovascular que aceleram a aterogênese. Essas observações sugerem que a ativação plaquetária une as diversas anormalidades metabólicas e hemodinâmicas à aterogênese acelerada.

PLAQUETAS E TROMBOSE ARTERIAL

A aterosclerose sem trombose vascular que limite o fluxo sanguíneo é uma doença lentamente progressiva. O mecanismo comum responsável pela transição súbita de uma doença estável, com frequência silenciosa clinicamente, para uma condição sintomática e que põe a vida do indivíduo em risco, é o desnudamento e erosão da superfície endotelial ou a ruptura da placa aterosclerótica, seguida de trombose.

A ativação plaquetária ocorre nos locais vulneráveis, onde a fina capa fibrosa que separa o centro da placa rica em lipídio do lúmen vascular desintegra-se, rasga-se ou rompe-se. A maioria dessas lesões vasculares agudas resolve-se espontaneamente por meio de um fenômeno de reparação tecidual relacionado à hemostasia.

A hemorragia no interior da placa fissurada e o selamento mediado por plaquetas da superfície lesada contribuem para a progressão imprevisível e não linear da lesão coronariana. Na ausência de tratamento antitrombótico, a ativação plaquetária progride para trombose arterial intraluminal, persistente, em uma proporção significativa de episódios sintomáticos nos quais ocorre ruptura aguda da placa coronariana.

Ativação plaquetária nas síndromes coronarianas agudas

Modelos experimentais de trombose arterial demonstraram que as lesões mecânica, fotoquímica ou térmica em vasos sadios expõem a matriz extracelular e dão início à formação do trombo por intermédio de um mecanismo trombina e colágeno-dependentes.

As evidências mais convincentes da participação da plaqueta na trombose arterial em seres humanos têm origem em estudos que demonstram ativação plaquetária em pacientes com síndromes isquêmicas agudas e em testes experimentais com drogas antiplaquetárias. O aumento transitório e repetido na excreção de metabólitos do tromboxano é descrito em pacientes com síndromes coronarianas agudas, e há comprovações da natureza episódica do fenômeno plaquetário, sendo consistente o conceito de que a trombose coronariana é um processo dinâmico no qual episódios repetidos de formação e fragmentação do trombo ocorrem sobre uma placa rota.

O tratamento com AAS ou estreptocinase, iniciado nas primeiras 24h após infarto agudo do miocárdio (IAM), reduz em 25% a mortalidade nas primeiras cinco semanas. Isso apoia, de forma convincente, o conceito de que episódios repetitivos da ativação plaquetária ocorrem sobre a superfície persistentemente trombogênica de uma placa aterosclerótica lesada e contribuem de forma significativa para o risco de morte de origem coronariana. A demonstração da redução em 50% no risco de infarto do miocárdio ou de morte de causa vascular entre pacientes com angina instável em uso de AAS destaca a importância do tromboxano A2, em decorrência de um mecanismo mediado pelas plaquetas, como responsável pelo crescimento e pela estabilização do trombo intraluminal coronariano.

Ativação plaquetária nos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos

Evidências bioquímicas demonstraram que a ativação plaquetária é um fator importante nos pacientes com eventos vasculares cerebrais isquêmicos. Elevações transitórias na biossíntese de tromboxano são descritas na fase aguda do acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, embora com frequência e duração menores do que nas síndromes coronarianas agudas. O efeito terapêutico do AAS, iniciado nas primeiras 48h após o aparecimento dos sintomas de AVE isquêmico, é menor (em relação à incidência de morte ou de eventos não fatais no curto prazo) do que os benefícios observados na fase aguda do infarto

do miocárdio. Essa diferença pode refletir a heterogeneidade dos mecanismos envolvidos no AVE isquêmico.

ALVOS TERAPÊUTICOS

Tromboxano A2 e prostaciclina

A prostaciclina é um prostanoide vasodilatador que inibe a ativação plaquetária em resposta a uma variedade de agonistas. Em modelos murinos de lesão carotidiana produzida por cateter, a proliferação vascular e a ativação plaquetária estão exacerbadas em ratos prostaciclina receptor^{-/-}, porém estão inibidas naqueles tromboxano receptor^{-/-}. Esses achados sugerem que a prostaciclina modula as interações plaqueta-vaso e, especificamente, limita a resposta ao tromboxano A2.

Baixas doses de AAS reduzem a produção de tromboxano A2 em 97 a 99% em humanos, redução essa reproduzida em ratos com alelos hipomórficos COX-1 (COX-1 *knockdown*). Nesses modelos experimentais, com declínio de 97% na produção de tromboxano A2, observa-se diminuição na agregação plaquetária e impede-se a trombose arterial induzida por agressão fotoquímica.

Disfosfato de adenosina

A interação do ADP com seus receptores P2Y₁₂ é essencial para a ativação plaquetária (Fig. 22.1). O ADP, que é secretado e estocado nos grânulos densos das plaquetas, amplifica a resposta celular a outros agonistas, contribuindo para o crescimento e a estabilização do trombo na lesão arterial. Camundongos P2Y₁₂^{-/-} apresentam tempo de sangramento prolongado e estão protegidos da lesão arterial quimicamente induzida.

A importância da interação ADP – P2Y₁₂ é demonstrada pela redução no número de eventos vasculares de grande porte alcançado pelos bloqueadores do P2Y₁₂, semelhante àquela observada pelo AAS em baixa dose.

Ao contrário do AAS, cuja inibição da produção de tromboxano é virtualmente completa, o clopidogrel e a ticlopidina (tienopiridinas, bloqueadores da P2Y₁₂) inibem a agregação plaquetária induzida pelo ADP de forma incompleta e variável.

Glicoproteína IIb/IIIa

O último passo do processo da agregação plaquetária é a união das cadeias de fibrinogênio aos receptores de glicoproteína IIb/IIIa, proporcionando a formação de ligações em ponte entre as plaquetas e a manutenção da estabilidade do trombo (Fig. 22.1). Por ser o estágio final, seu

bloqueio não sofre interferência, qualquer que seja o estímulo agonista, dos outros níveis do processo da agregação. Esse mecanismo de ação torna os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa potentes antiagregantes plaquetários.

A inibição desses receptores pode ocorrer por bloqueio direto, permanente, não competitivo ou por inibição competitiva e reversível do fibrinogênio pelo receptor.

Trombina

É rapidamente gerada em locais de lesão vascular e, em associação à clivagem do fibrinogênio, é um potente ativador da função plaquetária. Induz, ainda, à ação pró-coagulante na superfície das plaquetas.

As respostas à ação da trombina são mediadas, amplamente, por receptores ativados por proteases (PAR, *proteases activated receptors*) ligadas à proteína G, os quais convertem um fenômeno de clivagem proteolítica extracelular em um sinal transmembrana.

As plaquetas humanas expressam PAR1 e PAR4. A PAR1 tem seu próprio ligando, o qual se torna ativo pela clivagem do receptor pela trombina e é o principal receptor trombínico nas plaquetas humanas.

Estudos desenvolvidos com ratos PAR4^{-/-} demonstram claramente que a quebra do fibrinogênio em fibrina é mais importante para a hemostasia do que a ativação plaquetária pela trombina. Esses achados são consistentes com a observação de que a inibição da atividade catalítica da trombina está associada a risco substancial de sangramento.

A inibição do PAR1 parece ser suficiente para se obter um efeito antitrombótico em primatas não humanos, e o desenvolvimento de antagonistas do PAR1 está, atualmente, sendo estudado na prevenção e no tratamento da aterosclerose.

DROGAS ANTIPLAQUETÁRIAS

Os antiplaquetários são agentes diversos que têm em comum a propriedade de inibir a formação do trombo, sem interferir de forma significativa nos demais segmentos da cascata da coagulação.

De forma geral, promovem a inibição das funções plaquetárias, como a adesividade, a agregação, a liberação ou secreção de produtos das plaquetas, reduzem os agregados plaquetários circulantes e inibem a formação do trombo induzido por plaquetas.

Podem ser classificadas de acordo com o local de ação. As mais comumente utilizadas são descritas a seguir.

- Via do ácido araquidônico:
 - Por alteração dos fosfolipídios da membrana plaquetária.
 - Por inibição da fosfolipase A₂.
 - Por inibição da COX ou da tromboxano sintetase.
 - Por antagonismo aos receptores de tromboxano A₂ e da prostaglandina H₂.
- Aumento do AMP cíclico plaquetário:
 - Estimulação do adenilato ciclase.
 - Inibição da fosfodiesterase.
 - Inibição do ADP.
- Inibidores dos receptores das glicoproteínas IIb/IIIa:
 - Por inibição competitiva e reversível.
 - Por inibição não competitiva e irreversível.

INIBIDORES DA CICLO-OXIGENASE

O principal representante dos inibidores da COX e o mais empregado na prática clínica, não somente por sua eficácia, como pelo seu baixíssimo custo comparado aos outros antiagregantes, é o AAS (ver Tabela 22.2).

Seu principal mecanismo de ação é a inibição irreversível da COX-1 e da COX-2 decorrente da acetilação das moléculas de serina na posição 529, na COX-1, e na posição 516, na COX-2.

O tromboxano A₂ – potente vasoconstritor e agregante plaquetário – é um derivado da COX-1 e, portanto, é altamente sensível à ação do AAS. Em contrapartida, a prostaciclina (PGI₂) – vasodilatadora e inibidora da ação agregante – advém tanto da COX-1 quanto da COX-2, tornando-a, de certo modo, menos sensível ao AAS e com efeito dose-dependente.

O AAS inibe a agregação plaquetária *in vitro*, porém esse efeito não apresenta boa correlação com a hemostasia *in vivo*.

O início da ação do AAS ocorre entre 20 e 30min após a ingestão, com pico de atividade em 1 a 2h na preparação usual e em 3 a 4h na de revestimento entérico, sendo absorvidas no estômago e nas porções iniciais do intestino delgado.

Sua vida plasmática é de 15 a 20min, seu efeito persiste por oito a dez dias (tempo de vida da plaqueta) pela inativação irreversível da COX-1 e seus metabólitos são excretados pelos rins.

A posologia varia de 50 a 1.500mg/dia. Doses maiores não trazem benefícios adicionais com relação à redução de risco de IAM e de morte de origem cardiovascular, porém aumentam a incidência e a magnitude de efeitos colaterais, especialmente os gastrointestinais.

Caso não haja contraindicação, o AAS deve ser usado por todos os pacientes com síndrome coronariana aguda

e aqueles submetidos à intervenção coronariana percutânea. Ele deverá ser mantido indefinidamente (ver Tabela 22.2).

O uso de alguns inibidores específicos da COX-2 a longo prazo aumentou em dobro o risco de ataque cardíaco ou de AVE.

Indicação clínica

Para:

- Síndrome coronariana aguda, com ou sem supra-desnívelamento do segmento ST. (dose: 75 a 1.300mg/dia. Todos os pacientes que se apresentam com IAM devem receber imediatamente os comprimidos e, de preferência, mastigá-los, 160 a 325mg; a exceção aplica-se àqueles pacientes com contraindicação formal ao uso do AAS).
- Prevenção primária e/ou secundária no IAM, revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica (dose: 75 a 160mg/dia).
- Angina estável (dose: 75mg/dia).
- Angina instável (dose: 75mg/dia).
- AVE isquêmico (dose: 160 a 300mg/dia).
- Isquemia cerebral transitória (dose: 50 a 1.200mg/dia).

A resistência ao AAS, definida como resposta clínica insatisfatória ou falta de demonstração do efeito antiplaquetário *in vitro*, é relatada em alguns pacientes. Seu mecanismo ainda é desconhecido e não há teste de função plaquetária confiável para a sua confirmação. Pacientes que desenvolverem eventos isquêmicos recorrentes, a despeito do uso do AAS, são candidatos ao uso de outros antiplaquetários alternativos ou à anticoagulação.

Efeitos adversos

O risco e o benefício da prevenção da oclusão vascular, bem como o sangramento causado pelo uso de AAS, estão diretamente relacionados ao risco individual de trombose e/ou hemorragia. As alterações causadas pelo AAS na hemostasia primária não podem ser separadas dos seus efeitos antitrombóticos e não têm relação direta entre a dose e os diversos tipos de sangramento, exceto os gastrointestinais.

Os efeitos deletérios gastrointestinais relacionam-se tanto à inibição da COX-1 plaquetária quanto à da mucosa, e o risco relativo de sangramento cresce na medida em que se aumentam as doses. Formulações entéricas e tamponadas de AAS não diminuem o risco de sangramento gastrointestinal.

A superdosagem (intoxicação por salicilato) pode colocar a vida do paciente em risco e se manifesta por

acidose metabólica, alcalose respiratória, desidratação, febre, sudorese, vômitos e sintomas neurológicos sérios.

A síndrome de Reye, na população infantil, parece estar associada ao uso de AAS.

INIBIDORES DO DISFOSFATO DE ADENOSINA

Os principais representantes desse grupo são os tienopiridínicos clopidogrel e a ticlopidina.

São inibidores seletivos do ADP, um indutor da agregação plaquetária sem efeito direto no metabolismo do ácido araquidônico. Seus efeitos na inibição da agregação plaquetária induzida pelo colágeno e pela trombina têm papel secundário em seu mecanismo de ação.

Sua ação está intimamente relacionada à transformação em um metabólito ativo ocorrida no fígado, induzindo a alterações irreversíveis em um receptor específico (P2Y₁₂), além de impedir a estimulação da atividade da adenilato ciclase.

Observações intrigantes são relatadas sobre o uso de um dos representantes desse grupo, o clopidogrel, em determinados grupos sociais. Por ser uma pró-droga, requer sua metabolização via citocromo P450, quando somente 15% de uma dose torna-se bioativa. Seu metabólito ativo liga-se irreversivelmente ao receptor P2Y₁₂ (ADP), inibindo então a agregação plaquetária. O citocromo P450 2C19 (CYP2C19) é a enzima mais importante no processo. O gene CYP2C19 tem alguns variantes comuns. A versão mais prevalente, e plenamente funcional, desse gene é o CYP2C19*1 e as variantes mais comuns que codificam enzimas com atividades reduzidas são designadas CYP2C19*2 e CYP2C19*3. A frequência desses vários alelos tem distribuição prevalente característica entre os vários grupos raciais e étnicos, estando o alelo *3 presente primariamente em asiáticos (Tabela 22.1).

Adicionalmente a esses alelos que determinam ação enzimática reduzida, observou-se um alelo que implica ganho de função enzimática e recebeu a designação de CYP2C19*17.

Numerosos estudos recentes mostraram a relação entre variantes CYP2C19 de ação enzimática reduzida e resultados não desejados e, ainda, a associação dessa variante com eventos cardiovasculares em pacientes tratados com clopidogrel. Um determinado estudo revelou que o CYP2C19*2 é o principal determinante da resposta ao clopidogrel. Essa associação ocorreu de forma genodose-dependente. Indivíduos *1/*1 (*extensive metabolizers* – EM) tiveram a maior redução na agregação plaquetária em resposta ao clopidogrel; indivíduos *1/*2 (*intermediate metabolizers* – IM) tiveram redução intermediária na

Tabela 22.1 – Frequência dos alelos CYP2C19*2 e *3 e prevalência dos fenótipos nos vários grupos étnicos

	Alelo *2	Alelo *3%	% IM	%PM
Europeu	0,14	0,0	24	2
Asiático	0,27	0,09	46	10
Africano	0,14	0,0	24	2
Afro-americano	0,18	0,008	30	3,5

Estimativa baseada nos dados de HapMap e PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org>)

IM = metabolizadores intermediários – genótipos *1/*2 e *1/*3

PM = metabolizadores fracos – genótipos *2/*2, *3/*3 e *2/*3

Adaptado de Beitelshes et al.¹.

redução da agregação e a variante homozigótica *2/*2 (*poor metabolizers* – PM) mantiveram a maior reatividade plaquetária residual.

Em um grupo submetido à cateterização cardíaca, os carreadores do alelo *2 apresentaram incidência 3,4 vezes maior na ocorrência de eventos cardiovasculares em usuários de clopidogrel em comparação aos não carreadores daquele alelo. Ainda, dois estudos de metanálise revelaram que o uso de clopidogrel naqueles usuários com o alelo CYP2C19*2 apresentou risco elevado de eventos cardiovasculares comparados ao genótipo *1/*1.

Clopidogrel

O clopidogrel, derivado tienopiridínico estruturalmente relacionado à ticlopidina, rapidamente absorvido e extremamente metabolizado em um derivado do ácido carboxílico, dependente da atividade da CYP2C19, é a droga preferida desse grupo de medicamentos.

Seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio seletivo e irreversível do ADP a seus receptores (P2Y₁₂). Pode, ainda, reduzir a resposta das plaquetas a outros agonistas, aumentando o AMP cíclico plaquetário. Seus metabólitos (somente 15% da dose ingerida torna-se bioativa) alcançam níveis plasmáticos em 1h após a administração e com vida-média de aproximadamente 8h, sendo eliminados proporcionalmente pela urina e pelas fezes. Seu efeito antiagregante é concentração-dependente e persiste por sete a dez dias após a suspensão do tratamento.

A inibição máxima da agregação plaquetária induzida pelo ADP ocorre em três a cinco dias após o início de uma dose-padrão de 75mg/dia e em apenas 4 a 6h após uma dose de ataque de 300 a 600mg. Prolonga o tempo de sangramento 1,5 a 2 vezes em sete dias de uso e apresenta efeito sinérgico com o AAS.

A dose diária é de 75mg em dose única. No caso de implante de *stent*, todos os pacientes devem receber uma dose de ataque de 300 a 600mg, 4 a 6h antes do procedi-

mento. Estudos recentes mostram que a administração e a manutenção de clopidogrel associado ao AAS por 9 a 12 meses após a intervenção percutânea reduzem a incidência de eventos cardiovasculares de maior importância (morte, infarto do miocárdio ou AVE), sem aumentar o risco de sangramento quando comparado ao uso isolado de AAS.

Portanto, todos os pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea devem receber uma dose de ataque de 300 a 600mg de clopidogrel, pelo menos 4 a 6h antes do procedimento, seguida de uma dose de manutenção de 75mg/dia por, pelo menos, 9 a 12 meses.

De particular interesse, é o fato de que pacientes que receberam clopidogrel e AAS por cinco dias antes de revascularização miocárdica cirúrgica (*bypass* coronariano) apresentaram maior índice de sangramentos, necessidade de hemotransfusão, reoperação ou ambos. Por causa dessa observação, alguns autores retardam o início do uso do clopidogrel até que o resultado da angiografia coronariana seja conhecido e confirme que o procedimento cirúrgico não será necessário. Se a droga for administrada antes do estudo coronariano e o *bypass* cirúrgico tornar-se a estratégia terapêutica preferida, a droga deverá ser descontinuada cinco a sete dias antes da cirurgia.

Não há evidências que justifiquem a utilização rotineira do clopidogrel na prevenção primária.

Efeitos adversos

Em geral, são moderados e transitórios, desaparecendo com a interrupção do tratamento. Os mais comuns são diarreia de forte intensidade e *rash* cutâneo; os menos frequentes, artrite e tendinite. Casos isolados de púrpura trombocitopênica associada ao uso de clopidogrel são relatados nas primeiras semanas de tratamento.

Seu uso está contraindicado a pacientes com insuficiência renal ou hepática, hemorragia ativa (gastrointestinal ou intracraniana) e úlcera péptica.

Sua administração deve ser suspensa sete dias antes de uma intervenção cirúrgica.

Deve-se ter precaução com seu uso associado a medicamentos que sofrem metabolização hepática por meio do citocromo P450. Em 2009, o Food and Drug Administration (FDA) – USA alertou os profissionais de saúde quanto à segurança do uso do clopidogrel associado ao omeprazol (inibidor da bomba de próton). A efetividade do clopidogrel ficaria reduzida quando usado com o omeprazol. Recentemente, algumas publicações questionam tais efeitos. Outras associações que devem ser evitadas são cimetidina, fluconazol, cetoconazol, voriconazol, etravirina, felbamato, fluoxetina, fluvoxamina, fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida e fluvastatina.

Ticlopidina

Derivado tienopiridínico, cujo mecanismo de ação consiste na inibição específica e irreversível da agregação plaquetária induzida pelo ADP ao bloquear sua fixação aos seus receptores.

É bem absorvida após administração oral (cerca de 90%) e necessita de metabolização hepática (citocromo P450) para se tornar ativa. Rapidamente metabolizada, aparece no plasma (pico plasmático) em 2 a 3h após uma dose única oral de 250mg. O nível plasmático triplica após o uso contínuo de 250mg, 2x/dia, por duas a três semanas, por causa de um efeito cumulativo.

São necessários 5 a 8 dias para alcançar seu efeito antiagregante máximo (50 a 70% de inibição), e pelo menos um estudo clínico do uso de ticlopidina em pacientes com angina instável não demonstrou efeito protetor nas primeiras duas semanas de tratamento. Portanto, a ticlopidina poderá não ser útil quando se necessita de efeito antiplaquetário rápido.

Sua atividade antiagregante é concentração-dependente e persiste por quatro a dez dias. Apresenta vida-média de eliminação que varia de 24 a 36h após dose única e até 96h após 14 dias de tratamento com dose de 250mg, 2x/dia. Cerca de 50 a 60% são excretados de forma inalterada pela urina e o restante, pelas fezes.

Tem efeito aditivo quando associada ao AAS e prolonga o tempo de sangramento 1,5 a 2 vezes em três a sete dias de tratamento.

Seu emprego é recomendado em AVE isquêmico, ataque isquêmico transitório, síndromes coronarianas agudas sem supra do segmento ST, claudicação intermitente e, também, em pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio.

A dose recomendada é de 250mg, 2x/dia, geralmente iniciada durante a internação. No caso de implante de *stent*, alguns autores preconizam o início da droga dois a

três dias antes do procedimento, com uma dose de ataque de 500mg, 2x/dia.

Efeitos adversos

A associação do uso da ticlopidina com o surgimento de hipercolesterolemia e neutropenia, bem como o seu custo, freou o entusiasmo quanto à sua utilização como substituto do AAS. Observam-se relatos de trombocitopenia, anemia aplástica e púrpura trombótica trombocitopênica. Durante as duas a três primeiras semanas de tratamento, são frequentes as alterações gastrointestinais, presentes em 30 a 50% dos casos, como diarreia, náuseas, dispepsia e anorexia e, menos frequentemente, erupções cutâneas, alterações hepáticas e nefrite intersticial.

INIBIDORES DOS RECEPTORES DA GLICOPROTEÍNA IIB/IIIA

Bloqueiam a ligação do fibrinogênio ao seu receptor na membrana da plaqueta, impedindo a agregação plaquetária.

Fazem parte desse grupo o abciximabe, a tirofiban e a eptifibatida. São os agentes antiplaquetários mais potentes e devem ser administrados concomitantemente com o AAS e a heparina. Seus efeitos são máximos em poucos minutos após um *bolus* intravenoso inicial.

Em pacientes com síndrome coronariana aguda, a tirofiban e/ou a eptifibatida reduzem a incidência de IAM subsequente, bem como a necessidade de revascularização. Pacientes considerados de alto risco (por exemplo, aqueles com elevação da troponina sérica, alterações do segmento ST de origem isquêmica ou isquemia em desenvolvimento, submetidos a intervenções percutâneas, um ou dois dias após a internação) parecem ser os maiores beneficiários do seu uso. Nesses pacientes, a tirofiban ou a eptifibatida deverá ser infundida por um total de 48 a 72h ou até 12 a 24h após o procedimento.

Eventualmente, portadores de angina instável são encaminhados para estudo angiográfico coronariano antes do início do tratamento com inibidores da glicoproteína IIB/IIIA, e o resultado indica a necessidade de procedimento terapêutico transluminal imediato. Nessas situações, a infusão de abciximabe ou eptifibatida antes do procedimento e sua manutenção por 12 a 24h depois reduz a incidência de IAM relacionado à intervenção terapêutica ou de episódios de oclusão vascular que necessitem de revascularizações repetitivas de urgência.

Análises retrospectivas de alguns estudos sugerem que pacientes pré-tratados com AAS e clopidogrel não se beneficiam de efeito adicional com o uso dos inibidores da glicoproteína IIB/IIIA.

Abciximabe

O abciximabe, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, tem ação antiagregante parcialmente inespecífica (é capaz de bloquear outros receptores), ao passo

que a tirofibana e a eptifibatida apresentam efeito antiagregante específico. Foi o primeiro representante desse grupo a ser descoberto, tornando-o referência para os outros. Sua administração é intravenosa e sua concentração plasmática cai rapidamente, à medida que se liga às

Tabela 22.2 – Terapia antiplaquetária recomendada a pacientes com síndrome coronariana aguda e àqueles submetidos à intervenção coronariana percutânea2 (ICP)a

Agente	Grupo-alvo	Dose de ataque	Dose de manutenção diária	Tempo de dose de ataque	Duração da terapia	Custo ^b
<i>Pacientes com síndrome coronariana aguda</i>						
AAS	Todos os pacientes	162 – 325mg VO	162 – 325mg VO	Imediatamente	Vitalícia	US\$0,04/dia
Clopidogrel	Todos os pacientes, exceto aqueles que possam precisar de CABG	300mg VO	75mg VO	Imediatamente (ou após a angiografia confirmar que o CABG não é necessário)	9 – 12 meses	US\$4/dia
<i>Inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa</i>						
Abciximabe	Nenhum	–	–	–	–	–
Eptifibatida	Pacientes de alto risco ^c	180µg/kg de peso corporal, IV (máximo, 22,6mg)	2µg/kg/min IV	4 – 24h antes da ICP	48 – 72h ou por 18 – 24h após a ICP	US\$600 – US\$1.800
Tirofibana	Pacientes de alto risco ^c	0,4µg/kg/min IV por 30min	0,1µg/kg/min IV	4 – 24h antes da ICP	48h ou por 12 – 18h após a ICP	US\$500 – US\$1.200
<i>Pacientes que se submeteram à ICP</i>						
AAS	Todos os pacientes	162 – 325mg VO	162 – 325mg VO	> 30min antes da ICP	Vitalícia	US\$0,12/dia
Clopidogrel	Todos os pacientes	300 – 600mg VO	75mg VO	≥ 4h antes da ICP	9 – 12 meses	US\$4/dia
<i>Inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa</i>						
Abciximabe	Pacientes de alto risco ^d	0,25mg/kg IV	0,125µg/kg/min IV (máximo, 10µg/min)	Imediatamente antes da ICP	12h antes da ICP	US\$1.740
Eptifibatida	Pacientes de alto risco ^d	180µg/kg IV (máximo, 22,6mg), 2 bolus administrados 10min separadamente	2µg/kg/min IV	Imediatamente antes da ICP	18 – 24h antes da ICP	US\$600 – US\$1.800
Tirofibana	Nenhum	–	–	–	–	–

^a CABG denota enxerto de desvio de artéria coronária e IV, intravenoso.

^b É a média ou o custo aproximado das vendas por atacado.

^c Pacientes de alto risco são aqueles com concentrações de troponina sérica elevadas, alterações do segmento ST de origem isquêmica ou isquemia em desenvolvimento.

^d Pacientes de alto risco são aqueles com síndromes coronarianas agudas, infarto do miocárdio recente, estenoses de *bypass*-enxerto, artérias coronarianas ocluídas cronicamente ou trombos intracoronários visíveis por angiografia.

plaquetas (em minutos), sendo necessário mantê-la sob infusão contínua para permanência de seus efeitos.

Sua ação é dose-dependente, com efeito máximo em 2h após o início da administração, produzindo inibição da agregação plaquetária e prolongamento do tempo de sangramento. Cerca da metade dos receptores permanece bloqueada por 24 a 48h e seus efeitos desaparecem em aproximadamente 14 dias. O tempo de sangramento retorna aos parâmetros normais, em média, 12h após o término da infusão e a agregação plaquetária normaliza-se em 48h.

O efeito antiplaquetário do abciximabe pode ser o responsável por seu benefício terapêutico, mas, como também inibe a formação da trombina, esta pode contribuir para suas propriedades antitrombóticas.

Sua dose de ataque é de 0,25mg/kg, via intravenosa, seguida de infusão contínua com 0,125µg/kg/min (máximo de 10µg/min) (Tabela 22.2). Esse regime é usado na prevenção de eventos isquêmicos em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea.

Efeitos adversos

Sangramento de maior significado clínico pode ocorrer, principalmente, quando associado à dose plena de heparina.

Trombocitopenia reversível, de início precoce (relatos isolados de aparecimento em apenas 2h após a administração da droga), é observada em 1 a 2% dos pacientes, e cerca de 6% desenvolvem anticorpos.

Tirofibana e Eptifibatida

A tirofibana é um derivado peptídico da tirosina, semelhante à eptifibatida. Ambas apresentam efeito antiagregante, dose-dependente, mais rápido e curto do que o abciximabe.

A administração intravenosa de ambas as drogas inibe a agregação plaquetária em 5 a 15min por inibição de, aproximadamente, 95% dos receptores e prolonga o tempo de sangramento, duas a quatro vezes o normal, em 1 a 2h, efeito mantido durante a infusão. Uma vez finalizado o tratamento, as concentrações plasmáticas caem rapidamente e o efeito antiagregante diminui a partir de 2h, retornando o tempo de sangramento aos parâmetros normais em 4 a 8h.

A eptifibatida causa menor prolongamento no tempo de sangramento que as outras drogas do grupo, mantendo o mesmo efeito equivalente na ação antiagregante.

Doses de eptifibatida variam de 90 a 180µg/kg, via intravenosa, em *bolus* (máximo de 22,6mg), seguidas da infusão contínua de 0,5 a 2µg/kg/min por 48 a 72h em pacientes de alto risco e por 18 a 24h após intervenção coronariana percutânea (ICP).

A tirofibana deve ser usada em doses de ataque de 0,4µg/kg/min, via intravenosa, em 30min com uma dose de manutenção (infusão contínua) de 0,05 a 0,15µg/kg/min por 48h ou 12 a 18h após ICP.

Ao passo que a eptifibatida parece não aumentar a ocorrência de trombocitopenia (podendo, no entanto, causar episódios graves em casos isolados), a incidência de trombocitopenia reversível grave pode complicar o tratamento com a tirofibana.

REFERÊNCIAS

1. BEITELSHEES, A. L.; HORENSTEIN, R. B.; VESELY, M. R. et al. Pharmacogenetics and clopidogrel response in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 89, n. 3, p. 455-459, 2011.
2. LANGE, A. R.; HILLIS, L. D. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, v. 350, p. 277-280, 2004.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ALBERS, G. W.; AMARENCO, P.; EASTON, J. D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, v. 126, suppl. 3, p. 483S-512S, 2004.
- ANDRE, P.; DELANEY, S. M.; LARROCCA, T. et al. P2Y12 regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries. *J. Clin. Invest.*, v. 112, p. 398-406, 2003.
- BHATT, D. L.; FOX, K. A. A.; HACKE, W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, v. 354, p. 1706-1717, 2006.
- CALARA, F.; SILVESTRE, M.; CASANADA, F. et al. Spontaneous plaque rupture and secondary thrombosis in apolipoprotein E-deficient and LDL receptor-deficient mice. *J. Pathol.*, v. 195, p. 257-263, 2001.
- CHEN, Z. M.; JIANG, L. X.; CHEN, Y. P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, v. 366, p. 1607-1621, 2005.
- CHENG, Y.; AUSTIN, S. C.; ROCCA, B. et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science*, v. 296, p. 539-554, 2002.
- DAVI, G.; DI MINNO, G.; COPPOLA, A. et al. Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. *Circulation*, v. 104, p. 1124-1128, 2001.
- DAVI, G.; GUAGNANO, M. T.; CIABATTONI, G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*, v. 288, p. 2008-2014, 2002.
- DAVI, G.; PATRONO, C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.*, v. 357, p. 2482-2494, 2007.
- DENIS, M. M.; TOLLEY, N. D.; BUNTING, M. et al. Escaping the nuclear confines: signal-dependent pre-mRNA splicing in anucleate platelets. *Cell*, v. 122, p. 379-383, 2005.
- DORSAM, R. T.; KUNAPULI, S. P. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J. Clin. Invest.*, v. 113, p. 340-345, 2004.
- EGAN, K. M.; WANG, M.; FRIES, S. et al. Cyclooxygenases, thromboxane, and atherosclerosis: plaque destabilization by cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism.

- Circulation*, v. 111, p. 334-342, 2005. [Erratum, *Circulation*, v. 111, p. 2412, 2005.]
- GAWAZ, M.; LANGER, H.; MAY, A. E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, v. 115, p. 3378-3384, 2005.
- HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, v. 352, p. 1685-1695, 2005.
- HARDING, S. A.; SARMA, J.; JOSEPHS, D. H. et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation*, v. 109, p. 1926-1929, 2004.
- HERMANN, A.; RAUCH, B. H.; BRAUN, M. et al. Platelet CD40 ligand (CD40L) – subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets*, v. 12, p. 74-82, 2001.
- ITALIANO, J. E.; SHIVDASANI, R. A. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J. Thromb. Haemost.*, v. 1, p. 1174-1182, 2003.
- JIN, R. C.; VOETSCH, B.; LOSCALZO, J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. *Microcirculation*, v. 12, p. 247-258, 2005.
- KASTRATI, A.; MEHILLI, J.; NEUMANN, F. J. et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*, v. 2, n. 95, p. 1531-1538, 2006.
- KEARNEY, P. M.; BAIGENT, C.; GODWIN, J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, v. 332, p. 1302-1308, 2006.
- KISUCKA, J.; BUTTERFIELD, C. E.; DUDA, D. G. et al. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 103, p. 855-860, 2006.
- KOBAYASHI, T.; TAHARA, Y.; MATSUMOTO, M. et al. Roles of thromboxane A2 and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, v. 114, p. 784-794, 2004.
- KOYAMA, H.; MAENO, T.; FUKUMOTO, S. et al. Platelet P-selectin expression is associated with atherosclerotic wall thickness in carotid artery in humans. *Circulation*, v. 108, p. 524-529, 2003.
- KROTZ, F.; SOHN, H. Y.; GLOE, T. et al. NAD(P)H oxidase-dependent platelet superoxide anion release increases platelet recruitment. *Blood*, v. 100, p. 917-924, 2002.
- KROTZ, F.; SOHN, H. Y.; POHL, U. Reactive oxygen species: players in the platelet game. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 24, p. 1988-1996, 2004.
- LEVINE, M. N.; RASKOB, G.; BEYTH, R. J. et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, v. 126, suppl. 3, p. 287S-310S, 2004.
- MACAULAY, I. C.; CARR, P.; GUSNANTO, A. et al. Platelet genomics and proteomics in human health and disease. *J. Clin. Invest.*, v. 115, p. 3370-3377, 2005.
- METHIA, N.; ANDRE, P.; DENIS, C. V. et al. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood*, v. 98, p. 1424-1428, 2001.
- MICHELSON, A. D. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*, v. 110, p. e489-e493, 2004.
- MINUZ, P.; PATRIGNANI, P.; GAINO, S. et al. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation*, v. 106, p. 2800-2805, 2002.
- OFFERMANN, S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ. Res.*, v. 99, p. 1293-1304, 2006.
- PATRONO, C.; COLLIER, B.; FITZGERALD, G. A. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, v. 126, suppl. 3, p. 234S-264S, 2004.
- PATRONO, C.; GARCIA RODRIGUEZ, L. A.; LANDOLFI, R. et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.*, v. 353, p. 2373-2383, 2005.
- SANTILLI, F.; DAVI, G.; CONSOLI, A. et al. Thromboxane-dependent CD40 ligand release in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 47, p. 391-397, 2006.
- SCHWERTZ, H.; TOLLEY, N. D.; FOULKS, J. M. et al. Signal-dependent splicing of tissue factor pre-mRNA modulates the thrombogenicity of human platelets. *J. Exp. Med.*, v. 203, p. 2433-2440, 2006.
- VON HUNDELSHAUSEN, P.; WEBER, K. S.; HUO, Y. et al. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation*, v. 103, p. 1772-1777, 2001.
- WAGNER, D. D.; BURGER, P. C. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 23, p. 2131-2137, 2003.
- WEBER, C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ. Res.*, v. 96, p. 612-616, 2005.
- WILLIAMS, P. C.; COFFEY, M. J.; COLES, B. et al. In vivo aspirin supplementation inhibits nitric oxide consumption by human platelets. *Blood*, v. 106, p. 2737-2743, 2005.
- YUSUF, S.; ZHAO, F.; MEHTA, S. R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, v. 345, p. 494-502, 2001. [Erratum, *N. Engl. J. Med.*, v. 345, p. 1506, 1716, 2001.]

Fisiofarmacologia da Secreção Ácida Gástrica e Disfunções da Motilidade Gastrointestinal

Fisiofarmacologia da Secreção Ácida Gástrica, Hemorragia Digestiva e Disfunções da Motilidade Gastrointestinal

Bárbara Camarço do Lago Arcoverde • Felipe Veiga de Carvalho •
Lara Virgínia Lordello Melo Macêdo • Lorena Maria Barros
Brito Batista • Patrícia Veiga de Carvalho Mello

SECREÇÃO ÁCIDA GÁSTRICA Fisiologia

A secreção gástrica é produzida por glândulas tubulares da mucosa gástrica e é responsável pela manutenção do baixo pH no estômago, tomando o meio propício para a ocorrência de reações químicas responsáveis pela digestão dos alimentos. Em contrapartida, esse pH ácido, quando em desequilíbrio com os mecanismos de defesa das mucosas gástrica e esofágica, pode causar várias afecções, como a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a úlcera péptica. Tendo em vista a importância das secreções gástricas no processo digestivo e, em algumas situações, como fator agressor da mucosa e causador de doenças, torna-se imprescindível a compreensão dos mecanismos de secreção e da atuação dessas secreções no aparelho digestivo.

As glândulas tubulares oxínticas estão localizadas na superfície interna do corpo e fundo do estômago, ocupando cerca de 80% da porção proximal do órgão. São compostas de três tipos de células:

- Células da mucosa do pescoço, que secretam principalmente muco.
- Células pépticas (ou principais), que secretam grandes quantidades de pepsinogênio.
- Células parietais (ou oxínticas), que secretam ácido clorídrico e fator intrínseco.

A lesão de células parietais provoca, portanto, acloridria e também anemia perniciosa, já que o fator intrínseco é essencial para a absorção de vitamina B12 no íleo. Esta, por sua vez, é essencial para a maturação dos eritrócitos na medula óssea. Por outro lado, o excesso de

estimulação das células parietais pode ocasionar hipersecreção ácida no estômago e úlcera péptica, com suas inúmeras implicações como, por exemplo, a hemorragia digestiva.

As glândulas pilóricas localizam-se na porção antral do estômago, correspondendo aos 20% distais do órgão, e são compostas dos seguintes tipos celulares:

- Células G, que secretam o hormônio gastrina.
- Células D, que secretam somatostatina, importante inibidor da secreção ácida gástrica.
- Células mucosas, que secretam muco e protegem do efeito ácido.

A secreção gástrica tem como estimulantes primários a acetilcolina, a gastrina e a histamina. A secreção do ácido clorídrico está sob controle contínuo de sinais endócrinos e nervosos.

Na membrana basolateral das células parietais, estão localizados receptores colinérgicos e receptores de gastrina. Esses receptores utilizam o diacilglicerol (DAG) e o inositol trifosfato (IP_3) como mensageiros intracelulares, fazendo com que ocorra elevação do cálcio intracelular e do AMP cíclico (cAMP), ambos incrementando a ação da bomba de H^+/K^+ ATPase e, por fim, aumentando a secreção ácida.

Os estímulos para a liberação da gastrina são a ação colinérgica das terminações dos neurônios dos gânglios entéricos que, por intermédio da acetilcolina, juntamente com o pH mais alcalino do lúmen do estômago e os peptídeos e aminoácidos do quimo, estimulam as células G a produzirem e liberarem gastrina. A gastrina e a acetilcolina, além de atuarem diretamente nas células parietais, atuam indiretamente na secreção ácida, pelo estímulo à liberação de histamina pelas células enterocromafins do estômago (situadas na parte inferior das glândulas gástricas), as quais atuarão nos receptores H_2 existentes na porção basolateral das células parietais, estimulando a secreção ácida.

A ativação dos receptores histamínicos H_2 promove aumento do cAMP intracelular, que ativa o transportador de ácido (H^+/K^+ ATPase) no lado luminal da célula parietal. Esses transportadores são armazenados nos túbulos e nas vesículas intracelulares e rapidamente inseridos na membrana celular – o canalículo secretor invaginado – para que possam transportar íons H^+ para fora da célula. A bomba de H^+/K^+ ATPase, presente na membrana apical da célula parietal, é fundamental para a secreção do ácido clorídrico, secretando íons H^+ do interior das células parietais em troca de íons K^+ presentes no lúmen dos canalículos.

Por outro lado, há inibidores endógenos da secreção de ácido clorídrico: somatostatina, as prostaglandinas E e I e o fator de crescimento epidérmico (EGF), que, ao se ligarem aos respectivos receptores, ativam uma proteína G_i , inibidora da adenilato ciclase, reduzindo a produção celular de cAMP. A secretina e o peptídeo intestinal vasoativo inibem a secreção gástrica ao reduzirem a liberação de gastrina.

A capacidade do estômago de secretar ácido clorídrico é quase linearmente relacionada com o número de células oxínticas ou parietais. Quando estimuladas, as células parietais secretam ácido clorídrico a uma concentração de aproximadamente 160mm (equivalente a um pH de 0,8). O ácido é excretado em canalículos grandes, formados por profundas invaginações da membrana plasmática contínua com o lúmen do estômago.

O pepsinogênio, por sua vez, é produzido pelas células principais das glândulas oxínticas e estocado em vesículas que, sob estímulo, são liberadas por exocitose. Ao ser secretado, o pepsinogênio não possui atividade digestiva, mas ao entrar em contato com pH ácido, sofre clivagem e dá origem à pepsina, uma endopeptidase, que atua como enzima proteolítica em meio muito ácido (pH entre 1,8 e 3,5), sendo fundamental para a digestão das proteínas no estômago.

A regulação da secreção de pepsinogênio pelas células pépticas nas glândulas oxínticas ocorre em resposta a dois tipos de sinais:

- Estimulação das células pépticas pela acetilcolina liberada pelos plexos mioentéricos.
- Estimulação da secreção das células pépticas em resposta ao ácido no estômago.

O ácido não estimula as células pépticas diretamente, mas provoca reflexos nervosos entéricos adicionais que amplificam os sinais nervosos para elas. Portanto, a taxa de secreção de pepsinogênio é fortemente influenciada pela quantidade de ácido no estômago.

Para proteger-se da autodigestão pelo ácido clorídrico e a pepsina presentes no lúmen gástrico, o organismo possui os chamados mecanismos de defesa. A camada de muco-bicarbonato constitui a primeira linha de defesa da mucosa gástrica. Essa barreira mucosa é formada por gel de muco, bicarbonato e fosfolipídeos surfactantes, que cobrem a superfície da mucosa, retendo o bicarbonato secretado pelas células epiteliais da superfície para manter um microambiente neutro (pH ~ 7,0) na superfície das células epiteliais e impedir a penetração de pepsina e, assim, a digestão proteolítica da superfície epitelial.

A camada gelatinosa de muco é secretada por células da superfície epitelial (células mucosas superficiais). A secreção de muco é estimulada por gastrina, secretina, prostaglandina E2 e agentes colinérgicos. Substâncias como ácido acetilsalicílico e sais biliares causam a dissipação do gel de muco e da camada de fosfolípidos, permitindo ao ácido entrar em contato com a mucosa e lesá-la.

O bicarbonato é secretado pelas células epiteliais do estômago e duodeno e pode neutralizar o ácido clorídrico. Entretanto, a maior parte do bicarbonato fica entre a mucosa e a camada de muco, para manter um pH neutro na superfície da célula apical. O principal mecanismo para gerar HCO_3^- é o cotransporte $\text{Na} + \text{HCO}_3^-$ na membrana basolateral das células epiteliais.

Dentro das células epiteliais, existem ainda as bombas de íons na membrana celular basolateral, que ajudam a regular o pH intracelular pela remoção de íons H^+ em excesso e pelo processo de restituição celular, no qual as células lesadas são substituídas por células saudáveis que migram para o local da lesão. Outro importante mecanismo de defesa da mucosa gástrica é o fluxo sanguíneo da mucosa, que age removendo o ácido que se difunde pela mucosa lesada e fornece bicarbonato à superfície das células epiteliais.

As prostaglandinas E e A protegem a mucosa gástrica por estimularem a produção de muco e a secreção de bicarbonato, além de aumentarem o fluxo sanguíneo mucoso e a renovação celular. Drogas que inibem a produção dessas prostaglandinas, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), podem eliminar sua ação protetora.

Úlceras pépticas

Úlceras pépticas correspondem à perda circunscrita de tecido em regiões do trato digestivo capazes de entrar em contato com a secreção cloridropéptica do estômago, diferenciando-se das erosões pelo fato de ultrapassarem a muscular da mucosa e deixarem cicatrizes. A gênese das úlceras pépticas relaciona-se ao aumento dos fatores agressivos ou à diminuição dos defensivos das mucosas gástrica e duodenal.

Em condições normais, há um equilíbrio fisiológico entre a secreção de ácido gástrico e a defesa da mucosa gastroduodenal. Quando o equilíbrio entre os fatores agressivos e os mecanismos de defesa é interrompido, pode haver lesões na mucosa, gerando úlceras pépticas. Fatores agressivos, como AINE, infecção por *Helicobacter pylori*, álcool, sais biliares, ácido e pepsina, podem alterar o equilíbrio entre os fatores protetores e agressores da mucosa, permitindo a difusão retrógrada de íons H^+ e a posterior lesão celular epitelial. *H. pylori* é uma bactéria

Gram-negativa que, junto com o ácido clorídrico e a pepsina, constitui a tríade envolvida na gênese da doença ulcerosa péptica primária. *H. pylori* produz urease, o que permite a alcalinização de seu microambiente e sua sobrevivência por anos no ambiente hostil ácido do estômago, provocando inflamação da mucosa, elevação dos níveis de gastrina e pepsinogênio e redução dos níveis de somatostatina.

No duodeno, *H. pylori* causa redução do pH por diminuir a secreção de bicarbonato, o que, associado ao aumento da secreção ácida gástrica, facilita o desenvolvimento de metaplasia gástrica (ou seja, a presença de epitélio gástrico na primeira porção do duodeno). Essa alteração epitelial torna a região mais propensa à infecção por *H. pylori*, induzindo duodenite, e aumenta a suscetibilidade a danos por ácido, o que predispõe às úlceras duodenais.

O uso de AINE também se associa à úlcera péptica. Esses anti-inflamatórios parecem promover lesão gastroduodenal por dois mecanismos independentes. Um dos mecanismos é sistêmico, pela inibição da ciclo-oxigenase, enzima-chave na síntese das prostaglandinas (E2 e I), causando redução significativa na produção de muco gástrico. O outro mecanismo é o efeito tóxico direto, em nível epitelial, sobre os mecanismos de defesa da mucosa gastroduodenal, resultando em aumento da permeabilidade celular, inibição do transporte iônico e da fosforilação oxidativa.

Drogas utilizadas nos distúrbios da secreção gástrica

A inibição da secreção ácida gástrica é necessária no tratamento de doenças ácido-relacionadas, como úlcera péptica e DRGE. Atualmente, duas principais classes de drogas têm sido úteis na redução da secreção ácida do estômago: os antagonistas dos receptores H_2 da histamina (AH_2) e os inibidores da bomba de prótons (IBP).

Antagonistas dos receptores H_2

Os medicamentos dessa classe (por exemplo, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) são inibidores competitivos do receptor de histamina H_2 nas células parietais. Grandes doses podem produzir inibição acentuada da secreção ácida basal ou estimulada, embora o efeito desapareça rapidamente. Isso ocorre caso a secreção ácida seja estimulada fisiologicamente pela alimentação (mediada pela gastrina e vias colinérgicas), por visão, cheiro ou sabor dos alimentos (via vagal, gastrina), ou ainda experimentalmente, pela infusão de gastrina, histamina ou acetilcolina.

Como as drogas têm duração de ação relativamente curta (4 a 8h), deverão ser administradas duas vezes ao dia no tratamento de DRGE ou de úlceras gástricas. Vale ressaltar que, em pacientes portadores de úlceras pépticas e *H. pylori*, deve-se associar a essa terapia reguladora da secreção ácida do estômago a erradicação da referida bactéria.

Doses habituais de antagonistas dos receptores H₂ geralmente aumentam o pH intragástrico por cerca de uma unidade, em média por 24h. Essa é apenas uma elevação modesta comparada com a obtida com IBP, mas mesmo assim muitas vezes é suficiente para o êxito do tratamento.

Inibidores da bomba de prótons

Essa nova classe de medicamentos inclui as drogas omeprazol, lansoprazol e pantoprazol, as quais possuem estruturas químicas e farmacologia similares, sendo potentes inibidores da secreção ácida do estômago. São utilizadas no tratamento da esofagite erosiva, da úlcera duodenal ativa e, também, em longo prazo, de condições patológicas hipersecretantes, como a síndrome de Zollinger-Ellison, a qual se caracteriza pelo aparecimento de múltiplas úlceras pépticas de evolução rápida, hipersecreção acentuada de ácido pelo estômago e tumor pancreático de células não pertencentes à linhagem beta das ilhotas pancreáticas.

Na membrana da célula parietal, ele se liga covalentemente à H⁺/K⁺ ATPase na membrana da célula parietal. Essa ligação é duradoura, mas é superada pela síntese de moléculas de nova bomba. Como a meia-vida média das moléculas da bomba é de aproximadamente 24h, essa é a média de tempo em que a secreção ácida se encontra inibida.

Os IBP aumentam o pH intragástrico com muito mais facilidade que os AH₂. Em indivíduos não tratados, o pH médio de 24h na mucosa gástrica é em torno de 1,5. Isso aumenta para cerca de 2,5 com um AH₂, ao passo que IBP em dose padrão geralmente elevam o pH médio de cerca de 4 a 5.

Outras drogas utilizadas em disfunções gastrointestinais

Agentes protetores da mucosa

O hidróxido de alumínio associado à sacarose sulfatada aumenta os mecanismos de proteção da mucosa, prevenindo a agressão, além de reduzir a inflamação, o que contribui para a cicatrização de úlceras.

A associação de hidróxido de alumínio com sacarose sulfatada reage com o muco e forma um gel protetor, o qual dificulta a difusão de ácido clorídrico, prevenindo assim a degradação do muco pela pepsina, além de estimular a liberação de prostaglandina e a secreção de muco e bicarbonato. Embora possa ser usado cronicamente para a prevenção de recidiva de úlceras duodenais, não deve ser associado aos AH₂ nem a outros antiácidos por necessitar de pH ácido para a sua ativação. O efeito colateral, quando presente, consiste em constipação intestinal.

As preparações de bismuto coloidal também formam uma película protetora na base da úlcera pela ligação com as glicoproteínas, estimulando a síntese da prostaglandina endógena, inibindo a atividade da pepsina e ligando-se aos sais biliares. O bismuto também tem ação bactericida e age sobre a membrana celular do *H. pylori*. O efeito adverso do bismuto é o escurecimento de dentes, língua e fezes.

Antiácidos

Os antiácidos consistem em bases fracas que reagem com o ácido gástrico formando sal e água, diminuindo a acidez do estômago. São usados no tratamento da dispepsia e alívio sintomático da úlcera péptica. São menos eficazes nas úlceras gástricas que nas úlceras duodenais. Alguns exemplos incluem bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio.

HEMORRAGIAS DIGESTIVAS

Os quadros de hemorragias digestivas são considerados emergências médicas, pois podem rapidamente causar choque hipovolêmico e óbito do paciente. As manifestações clínicas e as medidas para estabilização inicial do paciente são semelhantes e independem da etiologia desses quadros. A abordagem desses pacientes baseia-se na avaliação e estabilização hemodinâmica, associadas a medidas paralelas que visam à identificação do foco de sangramento e sua resolução.

As hemorragias digestivas são denominadas altas ou baixas quando a origem do sangramento está proximal ou distal ao ângulo de Treitz, respectivamente. Nos quadros de hemorragia digestiva alta (HDA), o paciente pode apresentar hematêmese e melena (sangue escuro digerido via retal); em casos de hemorragias volumosas, pode apresentar hematoquezia (sangue vermelho vivo via retal) devido ao aumento de velocidade do trânsito gastrointestinal provocado pela presença de sangue no lúmen intestinal. Os quadros de hemorragias digestivas baixas (HDB) têm como principal manifestação a enterorragia, que cursa de forma autolimitada na maioria dos casos (Tabelas 23.1 e 23.2).

Tabela 23.1 – Etiologia das hemorragias digestivas altas¹

Causas	Incidência (%)	Características
Úlceras pépticas	22,4	Constituem a causa mais comum, associadas a infecção por <i>H. pylori</i> e uso de AINE
Gastrite, duodenite erosiva	13,8	Causadas por infecção por <i>H. pylori</i> , medicamentos (AAS, AINE, corticosteroide), estresse
Varizes gastroesofágicas	3	Associadas à hipertensão portal, complicação frequente em pacientes cirróticos
Esofagite erosiva	10,1	Comum em portadores de DRGE
Malignidade	1,3	Associada a tumores estromais gástricos e duodenais
Síndrome de Mallory-Weiss	6,1	Lacerações esofágicas por esforço que provocam elevação importante da pressão intragástrica (por exemplo, vômitos incoercíveis)

Tabela 23.2 – Etiologia das hemorragias digestivas baixas²

Causas	Incidência (%)	Características
Doença diverticular	20 – 55	Principal causa em adultos*; a incidência aumenta com a idade
Tumores (benignos ou malignos)	8 – 26	Apresenta como principal representante os pólipos intestinais (lesões benignas, mas com potencial de malignização). Leiomiomas também são benignos. Tumores malignos são adenocarcinoma, linfoma, carcinoide e tumores metastáticos
Colites	6 – 22	Causadas por doença inflamatória intestinal, isquêmica, infecciosa, vasculite ou de etiologia desconhecida
Hemorroidas, fissuras ou úlceras retais idiopáticas	9 – 10	Hemorragia pouco volumosa, com sangue rutilante e não misturado às fezes
Angiodisplasias	3 – 40	Mais frequentes em pacientes acima de 65 anos. Hemorragias apresentam-se pouco volumosas
Outras causas	3 – 14	Pós-polipectomia, fístula aortocolônica, úlcera estercoral, sangramento de anastomose, endometriose, fezes impactadas
Idiopática	1 – 25	

* Em crianças, a principal causa é o divertículo de Meckel.

HDA são comuns em unidades de terapia intensiva (UTI), associam-se a alta mortalidade (podem chegar a mais de 20%) e são responsáveis por 250.000 a 300.000 admissões hospitalares anuais nos EUA. A incidência de HDB é de 22 casos para 100.000 adultos nos EUA, representando 24% de todos os episódios de sangramentos digestivos. Cerca de 90% cessam espontaneamente; contudo, 35% necessitam de transfusão e 5% de cirurgia de emergência. HDB é comum em pacientes idosos, prevalecendo entre 63 e 77 anos.

Em terapia intensiva, as lesões agudas de mucosa gastrointestinal (LAMG) são muito frequentes. Representam um grupo de lesões descritas como gastrite erosiva aguda, gastrite hemorrágica aguda, úlcera gástrica aguda, úlcera de Cushing, úlcera de Curling, duodenite hemor-

rágica aguda, duodenite erosiva aguda e úlcera de estresse. Sua incidência tem aumentado em decorrência do maior uso de AINE e ácido acetilsalicílico, sendo encontradas em aproximadamente 25% das HDA.

Fisiopatologia e conduta inicial nos quadros de hemorragia digestiva

Hemorragias volumosas provocam diminuição do volume intravascular, taquicardia, hipotensão e queda do débito cardíaco, o que desencadeia uma vasoconstrição reflexa com consequente aumento da resistência vascular periférica. Em consequência dessas alterações, o

paciente apresentará sinais como palidez cutânea, cianose periférica, sudorese profusa, confusão mental, tontura, hipotensão postural, síncope e colapso circulatório em quadros de choque.

A diminuição da volemia leva ainda à diminuição do fluxo renal, ocasionando oligúria. O sistema endócrino estimula a secreção de hormônio antidiurético (ADH) e aldosterona, na tentativa de reestabelecer o volume circulante por meio do líquido extravascular e da diminuição do fluxo urinário. No entanto, em casos graves e/ou prolongados de choque, pode haver necrose tubular renal com instalação de insuficiência renal anúrica e necessidade de suporte dialítico. Quadros graves e refratários de choque podem evoluir com falência múltipla de órgãos e óbito do paciente.

Ao receber um paciente com história de hemorragia digestiva, a prioridade deve ser identificar se ele apresenta sinais de choque mediante a avaliação dos sinais vitais e de hipoperfusão. Pacientes instáveis ou com comorbidades e/ou fatores de risco para instabilidade hemodinâmica devem ser admitidos em UTI para ressuscitação hemodinâmica, prevenção ou tratamento de complicações e contenção da hemorragia. Nesses casos, as medidas de estabilização hemodinâmica devem ser iniciadas imediatamente e incluem avaliação criteriosa da necessidade de assegurar uma via aérea patente com intubação traqueal, otimização da oxigenação e ventilação, obtenção de acesso venoso adequado e início de suporte hemodinâmico com fluidos e reposição de hemocomponentes. A ressuscitação volêmica deve ser criteriosa, objetivando níveis de PAS entre 90 e 100mmHg, frequência cardíaca inferior a 100bpm, restauração de débito urinário igual ou superior a 0,5mL/kg/h e otimização volêmica, evitando tanto a perpetuação do quadro de hipoperfusão como ressuscitações volêmicas agressivas, as quais são também deletérias. A hemoglobina deve estar idealmente acima de 7 a 9g/dL. A monitorização dos parâmetros de perfusão é também essencial para a otimização hemodinâmica e inclui a avaliação seriada dos níveis de lactato. O uso de drogas vasoativas pode ser necessário para manutenção de pressão arterial mínima enquanto medidas terapêuticas definitivas são realizadas. Pacientes que requerem ressuscitação volêmica agressiva com transfusão maciça de hemocomponentes e ainda assim permanecem hemodinamicamente instáveis devem ser avaliados para terapia cirúrgica de emergência.

Todos os pacientes com hemorragias digestivas devem ser submetidos a avaliação da coagulação (hemograma, coagulograma completo, TAP, TTPa) e, se identificada alguma anormalidade, receber terapia adequada, evitando assim a perpetuação do sangramento.

Aspectos específicos na investigação diagnóstica e terapêutica de pacientes com hemorragia digestiva

Nos casos de HDB, é difícil realizar intervenções endoscópicas para identificação do foco de sangramento na urgência devido à necessidade de preparo do cólon para o exame, ficando assim a colonoscopia geralmente reservada para casos eletivos. Quando o sangramento é importante, pode-se indicar a realização de exames como cintilografia com tecnécio 99m ou arteriografia mesentérica para a identificação do local do sangramento. Além da necessidade do uso de contraste, a limitação imposta por esses métodos é a de que, para que se identifique o vaso sangrante, é preciso que o paciente esteja com sangramento ativo de 0,5 a 1mL/min durante a realização do exame para que o sangramento seja localizado. A arteriografia, apesar de mais invasiva, detecta sangramentos menores e oferece a oportunidade de intervenção terapêutica com embolização imediata do vaso sangrante. Casos graves e refratários também podem necessitar de intervenção cirúrgica, a qual é menos mutilante quando se consegue identificar o local do sangramento por meio da realização prévia desses exames complementares.

Nos casos de HDA, a endoscopia digestiva deve ser feita em caráter de emergência, pois não só identifica, na maioria dos casos, a etiologia do sangramento como possibilita procedimentos de ligadura de varizes esofágicas e/ou esclerose de vasos sangrantes. Em hemorragias volumosas nas quais a endoscopia terapêutica não esteja disponível de forma imediata, pode-se ainda utilizar o balão gastroesofágico como medida temporária para contenção da hemorragia (Fig. 23.1). Casos refratários à intervenção via endoscópica podem necessitar de intervenção cirúrgica para controle do sangramento, a qual pode ser via laparotomia ou de forma minimamente invasiva e realizada pela radiologia intervencionista que, por meio da veia jugular interna, pode realizar uma anastomose portossistêmica intra-hepática (TIPS). Esse procedimento é menos invasivo que a laparotomia e reduz as pressões do sistema porta de forma eficiente (Fig. 23.2)

Uma das causas mais comuns de HDA são as varizes gastroesofágicas, presentes em pacientes com cirrose e hipertensão portal. Essas varizes são veias colaterais portossistêmicas que, em situações normais, apresentam gradiente de pressão entre 3 e 5mmHg. Na presença de cirrose, esse gradiente pode dobrar de valor, atingindo 10 a 12mmHg, com risco de sangramento espontâneo. O quadro é agravado pelo fato de pacientes cirróticos terem

978-85-7288-950-6

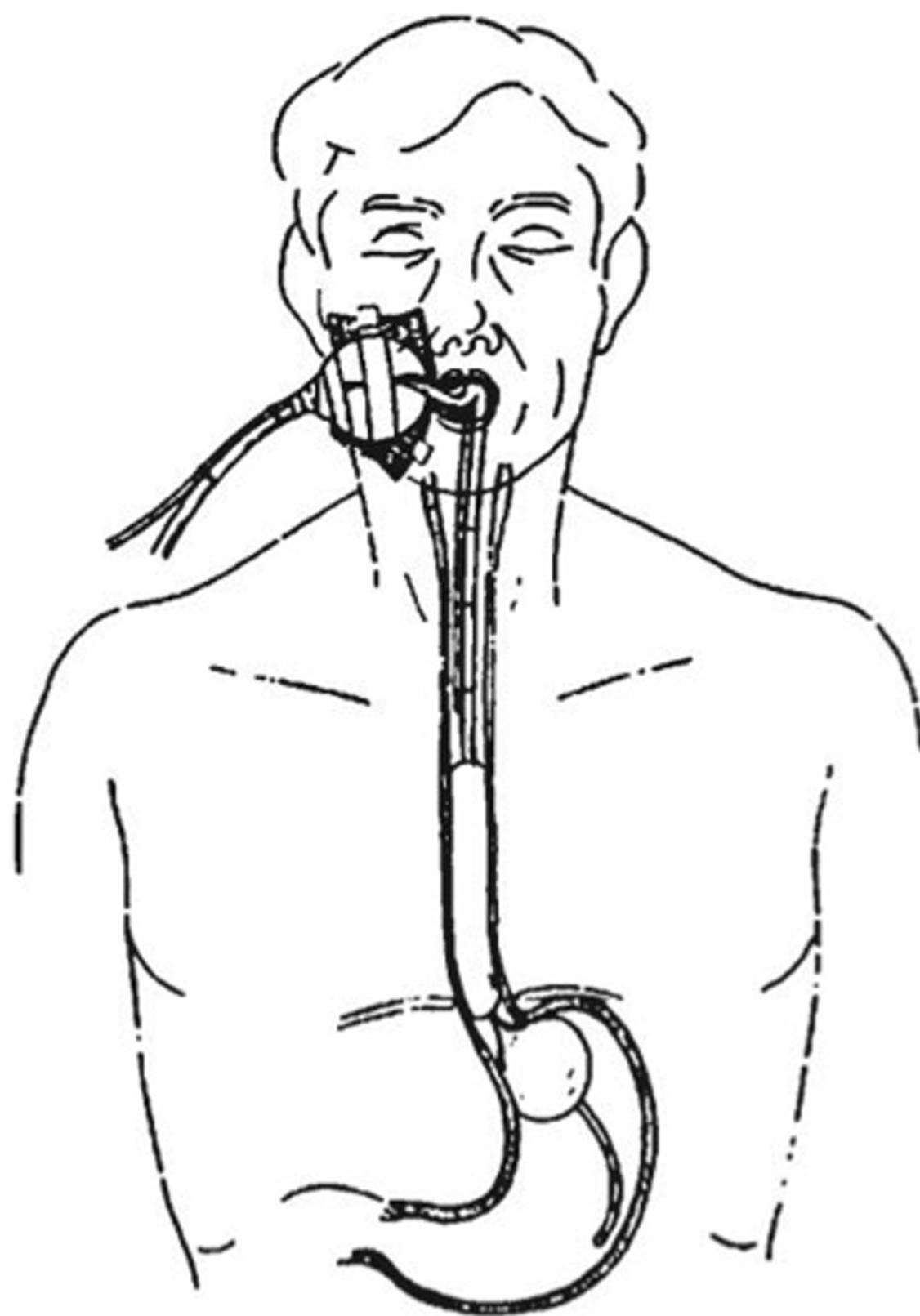


Figura 23.1 – Balão gastroesofágico. Insufla-se o balão gástrico com XXmL de ar, confirma-se o seu posicionamento com radiografia e insufla-se balão esofágico com esfigmomanômetro a uma pressão de 30 a 40mmHg. A diminuindo do fluxo para as varizes esofágicas auxilia no controle da hemorragia. Modificado de Carvalho et al.³.

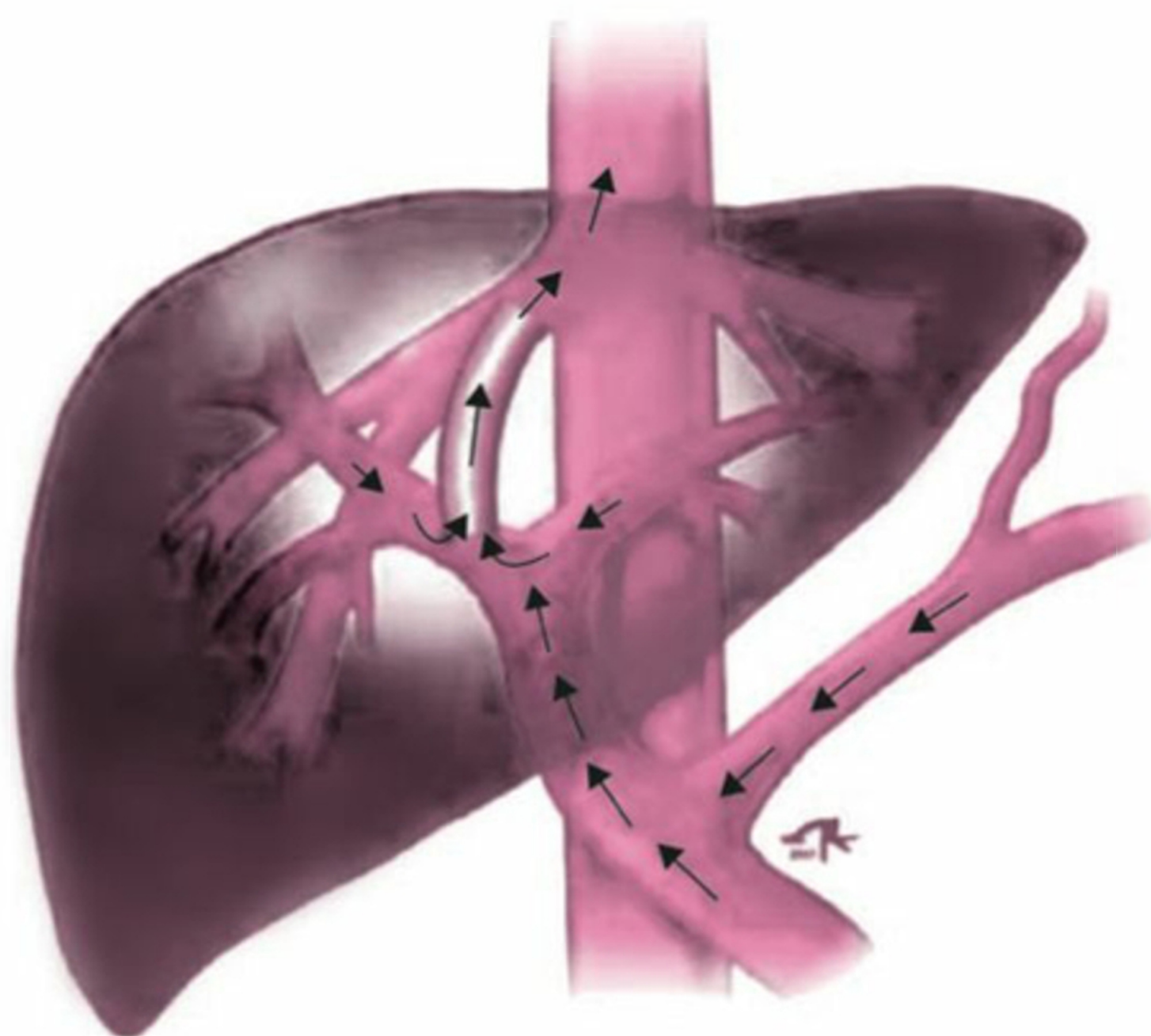


Figura 23.2 – Representação esquemática de TIPS unindo a veia hepática direita ao ramo portal direito. Posicionamento de prótese metálica autoexpansível com o objetivo de desviar o fluxo sanguíneo do sistema porta hipertenso para a circulação venosa sistêmica, promovendo controle da HDA pela hipertensão portal⁴.

plaquetopenia e deficiência de fatores de coagulação. No manejo desses pacientes, indica-se o uso de drogas que possam diminuir a pressão na circulação esplâncnica, como terlipressina e octreotida. Nos casos em que a etiologia for úlcera péptica, esofagites ou gastrites hemorrágicas, deve-se iniciar administração de IBP em *bolus* ou em infusão contínua.

Depois de estabilizado o paciente, o tratamento e a profilaxia secundária dependerão da etiologia do sangramento. Se a origem for varicosa, pode-se utilizar terapia farmacológica, com o objetivo de reduzir a hipertensão portal, por betabloqueadores e nitratos e tratar as varizes com técnicas endoscópicas de forma eletiva. Se for proveniente de esofagite hemorrágica em pacientes com refluxo, gastrite hemorrágica ou úlcera péptica, deve-se administrar IBP para reduzir a secreção gástrica e facilitar a agregação plaquetária no local da lesão. Indicam-se também avaliação e erradicação do *H. pylori* nesses pacientes.

Tabela 23.3 – Cálculo do escore prognóstico de Rockall: classificação dos grupos quanto ao prognóstico

Variável	Pontuação
Idade (anos)	
< 60	0
61 – 79	1
> 80	2
Estado hemodinâmico	
Sem choque (PAS > 100mmHg/FC < 100bpm)	0
Taquicardia (PAS > 100mmHg/FC > 100bpm)	1
Hipotensão (PAS < 100mmHg)	2
Doenças associadas	
Sem doença associada	0
Cardiopatia isquêmica, ICC, DPOC e outras	2
IRC, CH, neoplasia	3
Diagnóstico	
Síndrome de Mallory-Weiss sem lesão e sem sinais de hemorragia	0
Todos os outros diagnósticos	1
Neoplasia gastrointestinal	2
Sinais de hemorragia recente	
Sem estigmas/hematina	0
Sangue no TGI/sangramento ativo/vaso visível/coágulo aderido	2

Adaptado de Giordano-Nappi e Maluf Filho⁵.

Tabela 23.4 – Mortalidade distribuída por escala de risco de Rockall

Escala de risco	Mortalidade (%)
0	0
1	3
2	6,1
3	12,1
4	21
5	35,1
6	61,8
7 ou mais	75

Adaptado de Ebell et al.⁶.

O prognóstico do paciente, de acordo com a escala de Rockall, depende da idade, do estado hemodinâmico, das comorbidades associadas e da etiologia do sangramento (Tabela 23.3). Quanto maior o escore, pior o prognóstico do paciente e maior a associação com mortalidade (Tabela 23.4).

Gastroprofilaxia em UTI

A gastroprofilaxia em UTI tem como principal objetivo prevenir lesões erosivas ou ulcerativas em pacientes críticos submetidos a estresse fisiológico extremo, denominadas “úlceras de estresse”. Elas se desenvolvem após 5 a 72h de internação e são de alta prevalência, podendo causar HDA em 5 a 10% dos pacientes.

A patogenia dessas úlceras ainda não está bem esclarecida, mas sabe-se que diversos aspectos presentes em pacientes internados em UTI podem precipitar sua formação. Os pacientes apresentam redução da secreção de muco gástrico e bicarbonato no lúmen intestinal, perdendo a proteção contra o ácido gástrico. Além disso, especialmente em pacientes com sepse e/ou choque, há liberação de mediadores inflamatórios e quadros de hipoperfusão sistêmica com redução importante da perfusão esplâncnica, facilitando erosões.

O desenvolvimento de hemorragia digestiva em pacientes críticos associa-se a maior morbidade e mortalidade. Estratégias de prevenção devem ser adotadas para profilaxia desses eventos em pacientes de risco (Quadro 23.1).

A estratégia de gastroprofilaxia envolve instituição de dieta enteral, a fim de restaurar e manter o equilíbrio hemodinâmico e a perfusão tecidual desses pacientes, com adequada manutenção da volemia, bem como o uso de drogas inibidoras da secreção ácida do estômago ou protetoras da mucosa gástrica nos pacientes de risco.

Quadro 23.1 – Fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento de hemorragia digestiva alta em pacientes críticos⁷

- Pacientes em dieta enteral zero
- Pacientes em uso de ventilação mecânica há mais de 48h
- Pacientes coagulopáticos ou em uso de anticoagulantes
- Pacientes hipotensos
- Pacientes sépticos
- Insuficiência renal ou hepática
- Pacientes submetidos a transplante de órgãos
- Pacientes em uso de corticosteroides

A dieta enteral é considerada importante medida protetora e deve ser instituída tão logo quanto possível, pois promove o fluxo sanguíneo intestinal, mantendo o trofismo desse epitélio. No entanto, em pacientes hemodinamicamente instáveis, pode ocorrer isquemia importante nesse território, o que contraindica o início da dieta. Também em pacientes com gastroparesia, o início da dieta deve ser postergado, evitando assim episódios de regurgitação e broncoaspiração do conteúdo gástrico.

Várias drogas são eficazes para prevenir HDA, como antiácidos, AH2 (ranitidina e cimetidina), agentes citoprotetores (sucralfato) e IBP (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol e esomeprazol). Os agentes citoprotetores têm o inconveniente de requerer administração frequente. Os IBP têm custo elevado e, embora sejam mais potentes que os AH2 na redução da secreção ácida do estômago e, portanto, mais eficazes quando a finalidade é terapêutica, ambos são igualmente eficazes quando se visa prevenir a ocorrência de HDA.

O uso de drogas que alcalinizam o suco gástrico aumenta o pH, favorece a colonização gástrica e pulmonar e associa-se com maior incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica. Deve-se, portanto, limitar o uso dessa estratégia aos pacientes de risco listados na Tabela 23.4.

FISIOLOGIA E DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE DO TRATO GASTROINTESTINAL

A motilidade do trato gastrointestinal (TGI) é complexa e paradoxal, pois, dependendo do segmento intestinal em questão, a contração muscular conduz o alimento para o reto, estaciona-o ou impede seu avançar dentro do lúmen do TGI.

Para compreender-se a motilidade digestiva, será feita uma breve revisão da anatomia de sua parede. As camadas do TGI são, da mais externa para a mais interna:

- Serosa ou adventícia.
- Muscular longitudinal.
- Muscular circular, local do plexo mioentérico ou de Auerbach.
- Submucosa, local do plexo submucoso ou de Meissner.
- Mucosa, constituída de tecido conjuntivo frouxo, colágeno, elastina, capilares, vasos linfáticos e várias glândulas.

As camadas musculares do TGI funcionam, assim como no coração, como um sincício. Independentemente do local de início de um potencial de ação, ele tende a se distribuir em todas as direções.

O TGI possui inervação própria. Todo o conjunto neural do TGI que controla seus movimentos e secreções é composto de plexos mioentérico ou de Auerbach (externo) e submucoso ou de Meissner (interno). Ambos são formados por fibras vagais que passam pelos gânglios pré-vertebrais do simpático sem fazer sinapse, realizando-a com gânglios e células ganglionares das vísceras abdominais.

O plexo mioentérico ou de Auerbach controla a atividade muscular do TGI. Com funções excitatórias e inibitórias, se estimulado, aumenta o tônus da parede intestinal, a força e o ritmo das contrações e a condução das ondas excitatórias ao longo da parede do intestino. Sua ação inibitória é útil, sobretudo, na inibição dos músculos de alguns dos esfíncteres intestinais que impedem a movimentação do alimento, como os esfíncteres pilórico e da valva ileocecal. O plexo submucoso ou de Meissner controla a parede interna de cada breve segmento do TGI.

Esses plexos determinam os movimentos que ocorrem no TGI, os quais podem ser de propulsão (peristalse) e de mistura. Os movimentos de propulsão acontecem quando um segmento do TGI é distendido. Forma-se um anel contrátil no músculo circular do intestino, que se move adiante e empurra para frente todo o conteúdo luminal.

Concomitantemente, há o relaxamento da musculatura posterior ao anel (“relaxamento receptivo”), que facilita a condução do conteúdo intestinal em direção ao ânus. Isso não ocorre na ausência do plexo mioentérico.

A peristalse também pode ser deflagrada por irritação química ou física do revestimento epitelial do intestino e por sinais nervosos parassimpáticos intensos. Isso ocorre nos casos de HDA volumosa em que a presença de sangue no lúmen intestinal exerce efeito catártico. O sangue passa rapidamente em todo o lúmen intestinal sem tempo para que haja digestão, simulando quadro de hematoquezia

com sangramento vermelho vivo via retal, embora a origem do sangramento esteja localizada acima do ângulo de Treitz.

Esôfago

O esôfago apresenta peristalse primária (continuação da onda peristáltica iniciada na faringe) e secundária (resultante da distensão do esôfago pelo alimento retido, gerada quando a peristalse primária é insuficiente para empurrar para o estômago todo o alimento que entrou no esôfago). Previamente à onda peristáltica deve haver o relaxamento receptivo, que torna o esôfago capaz de receber os alimentos e relaxa o esfíncter esofágico inferior para que haja passagem do conteúdo alimentar através dele.

Distúrbios motores do esôfago apresentam-se, principalmente, com disfagia, dor torácica retroesternal e pirose, e decorrem de alteração na contração ou no relaxamento do músculo liso, estriado ou de ambos. São divididos em primários, quando afetam exclusivamente o esôfago, e secundários, quando consequentes a doenças sistêmicas. Pode haver desde aperistalse até contração com grande amplitude de duração.

Acalásia, espasmo esofágico difuso, esôfago em quebra-nozes, hipotonia e hipertonia do esfíncter esofágico inferior e distúrbios motores inespecíficos são exemplos de distúrbios primários do esôfago. Já os secundários são decorrentes de doença de Chagas, alterações neurológicas ou musculares (doença de Parkinson, miastenia, acidente vascular encefálico), collagenoses (esclerose sistêmica progressiva), endocrinopatias (diabetes, hipotireoidismo) ou pseudo-obstrução intestinal crônica.

O esôfago em quebra-nozes caracteriza-se por complexos de deglutição com peristaltismo normal e amplitude média elevada. Pacientes com espasmo esofágico difuso podem ter apresentação clínica com dor retroesternal de forma similar à dor anginosa e também apresentam melhora com o uso de nitratos. É, portanto, necessário o diagnóstico diferencial com síndromes coronarianas agudas nesses casos. Essa dor decorre de o coração e o esôfago possuírem vias de inervação comuns. Muitos dos sintomas dolorosos desencadeados por ambos podem ser clinicamente indistinguíveis.

Doença do refluxo gastroesofágico

A DRGE é a afecção crônica mais comum do tubo digestivo. Decorre do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas e/ou sinais esofágicos e/ou extraesofágicos, associado ou não a lesões teciduais.

A barreira antirrefluxo, principal proteção contra a DRGE, é formada por:

- Esfíncter esofágico inferior continente.
- Mecanismos mecânicos de depuração esofágica (retirada do conteúdo refluído por meio de peristalse e gravidade) ou químicos (neutralização do conteúdo residual pela saliva e mucosa).
- Mecanismos de resistência do epitélio esofágico.

Tais mecanismos de resistência do epitélio são as defesas pré-epitelial (muco, bicarbonato e água no lúmen do esôfago), epitelial (junções intercelulares firmes que dificultam a retrodifusão de íons e substâncias tamponadoras intersticiais, como proteínas, fosfato e bicarbonato) e pós-epitelial (suprimento sanguíneo, responsável pelo aporte de oxigênio e nutrientes e pela remoção de metabólitos).

Quando há uma quebra da barreira antirrefluxo, a DRGE pode se manifestar por sintomas clássicos como pirose (sensação ascendente de queimação retroesternal), regurgitação (retorno do conteúdo gástrico, ácido ou amargo até a faringe) ou sintomas extraesofágicos (dor retroesternal sem evidência de doença arterial coronariana, tosse crônica, asma, bronquite, fibrose pulmonar, aspiração recorrente, rouquidão, globo, roncos, pigarro, alterações das cordas vocais).

Os objetivos do tratamento são alívio dos sintomas, reversão das lesões mucosas e prevenção de recorrências e complicações. O tratamento pode ser clínico (por medicamentos como antiácidos, bloqueadores de H₂, IBP e procinéticos), cirúrgico ou endoscópico.

Acalásia

A acalásia consiste na ausência de relaxamento do esfíncter esofágico inferior em resposta à deglutição e de peristaltismo no corpo do esôfago. Pode ser idiopática, quando tem etiologia desconhecida, ou secundária, se decorre de doença sistêmica. Quando secundária, apresenta inúmeras causas, sendo no Brasil a doença de Chagas a principal etiologia. Pode estar associada ao megaesôfago e gerar disfagia e dor torácica não cardíaca.

Estômago

Esvaziamento gástrico retardado

A presença de alimento no lúmen gástrico promove o surgimento de ondas constrictivas peristálticas fracas responsáveis pela formação do quimo, o qual é conduzido ao duodeno por intensa peristalse antral.

O esvaziamento gástrico retardado costuma ser causado por alterações da motilidade gástrica, na ausência de obstrução. Essa condição é conhecida como gastroparesia e acomete, em sua maioria, mulheres com idade superior a 40 anos.

Sua etiologia é variada. Pode decorrer, em primeiro lugar, da ação de fármacos, como bloqueadores de canais de cálcio, suplementos de potássio, simpaticomiméticos e anticolinérgicos. Outras drogas, como álcool, narcóticos e lítio, também causam gastroparesia.

Alguns vírus (como rotavírus e citomegalovírus), alterações neurológicas (como doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidentes vasculares encefálicos e estados convulsivos), pós-operatório de algumas cirurgias, bem como doenças psiquiátricas, neuromusculares, infiltrativas e endócrino-metabólicas, em especial o diabetes, podem cursar com gastroparesia. Na UTI, os pacientes críticos também podem apresentar essa complicação, mas isso não deve adiar sua nutrição enteral, quando possível. Porém, esses doentes apresentam risco aumentado de broncoaspiração, devendo ser avaliados a cada 4h.

Os sintomas mais frequentes são estase (náuseas, vômitos, saciedade precoce), refluxo (pirose e regurgitação), dor epigástrica e outros sintomas dispépticos, os quais surgem ou agravam-se especialmente em período pós-prandial.

Os objetivos do tratamento são a redução dos sintomas e a prevenção de complicações, como desnutrição, desidratação e alterações metabólicas. A dieta desses pacientes deve ser realizada em pequenas refeições distribuídas ao longo do dia, pobres em fibras e gorduras, de consistência preferencialmente líquida ou pastosa. A maioria dos pacientes precisará ainda de terapia medicamentosa com procinéticos.

Náuseas e vômitos

Define-se náusea como mal-estar, sensação episódica experimentada na base da orofaringe e/ou do epigástrico, a qual pode ou não culminar com vômito, que corresponde à violenta expulsão pela boca da matéria presente no estômago, geralmente precedido ou acompanhado por sensação de debilidade, palidez e sudorese.

A náusea é mediada pelo sistema nervoso autônomo. O vômito resulta de um reflexo complexo, coordenado pelo centro do vômito, localizado na formação reticular dorso-lateral próxima aos centros medulares. As vias que estimulam o centro do vômito são a zona de gatilho na base do IV ventrículo, o sistema vestibular, o nervo vago por meio de irritação da faringe, os receptores 5-HT₃, pela irritação da mucosa gastrointestinal, e os centros cerebrais superiores, quando estimulados por transtornos psiquiátricos e estresse.

Em vista dos vários mecanismos capazes de estimular o vômito, inúmeras situações podem desencadeá-lo; por exemplo, intubação orotraqueal, intoxicação alimentar, obstrução intestinal, drogas (opioides, inibidores seletivos da recaptação de serotonina), concussão, tumor cerebral, hipertensão intracraniana, uremia, hipoglicemia, pancreatite, peritonite e várias outras.

Certas consequências do vômito requerem tratamento imediato, independentemente da causa. Se o vômito for intenso e prolongado, pode ocorrer depleção de volume intravascular, ocasionando hipotensão ortostática e insuficiência renal, associadas a alcalose hipocalêmica e hipoclorêmica por perda de ácido clorídrico. Nesses casos, deve-se instituir fluidoterapia imediatamente, evitando choque hipovolêmico.

Vômito e náusea podem provocar lesão da mucosa do esôfago (por exemplo, síndrome de Mallory-Weiss – lacerações esofágicas decorrentes do esforço realizado), gerando hematêmese e/ou melena e choque hemorrágico. O vômito pode ser aspirado, causando comprometimento respiratório que pode ser grave o suficiente para exigir intubação endotraqueal e ventilação mecânica e, ainda, o desenvolvimento de pneumonia por aspiração.

Outra complicação dos quadros de êmese é a ruptura do esôfago (síndrome de Boerhaave), uma emergência cirúrgica considerada um desastre intratorácico. Ao exame físico, podem-se detectar crépitos em razão do ar nos tecidos moles do pescoço e tórax, evidenciando enfisema subcutâneo. Radiografias torácicas e abdominais podem mostrar pneumotórax, pneumomediastino, derrame pleural e ar livre mediastinal.

Intestinos

No intestino delgado, as contrações de mistura são as contrações de segmentação, iniciadas quando há distensão da parede pelo quimo e a condução do alimento ocorre por movimentos de propulsão. Uma refeição intensifica a peristalse do intestino delgado tanto pelo reflexo gastroentérico como pela entrada do quimo no duodeno.

A peristalse é mais lenta no intestino grosso, pois suas funções são absorção de água e eletrólitos e armazenamento. Nesse segmento, as contrações das musculaturas circular e longitudinal formam as haustrações, sacos inflados nas partes relaxadas do intestino grosso. Cada haustração move-se lentamente em direção ao ânus, propulsando o conteúdo colônico adiante.

Constipação intestinal

Enfermidade de etiologia variada mais prevalente em mulheres, obesos e idosos. A constipação está relacionada a

aspectos como falta de resíduos no cólon, perda de sensibilidade dos órgãos que desencadeiam os mecanismos da defecação, perda ou diminuição das contrações dos músculos envolvidos e obstrução mecânica.

Na maioria dos casos, a causa é funcional. Pode manifestar-se, porém, por causa motora, e ainda em consequência de alterações metabólicas, miopáticas, neuropáticas ou mecânicas. Alimentação inadequada, síndrome de Hirschsprung, fatores psicogênicos e efeitos colaterais de algumas drogas, como antiácidos, antiespasmódicos e analgésicos, estão entre as causas dessa enfermidade.

Na UTI, a constipação é uma condição comum e decorre, principalmente, de limitação ao leito, uso de sedativos ou opioides, bloqueadores neuromusculares, drogas vasopressoras, choque, desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos.

O paciente apresenta queixas de fezes endurecidas, frequência de evacuações inferior a três vezes por semana ou, quando superior a três vezes, em pouca quantidade, e sensação de esvaziamento incompleto.

Estudos recentes têm relacionado a constipação intestinal à gravidade e ao prognóstico do paciente. Percebeu-se, por exemplo, que pacientes com essa afecção apresentaram mais dificuldade no desmame da ventilação mecânica. Isso decorre de distensão abdominal, que resulta em pressão intra-abdominal aumentada e redução da complacência pulmonar. Relaciona-se também a gastroparesia e íleo paralítico, redução da capacidade de absorção intestinal e maior translocação bacteriana, facilitando infecções no TGI.

É importante, ainda, realizar o diagnóstico diferencial com algumas causas específicas:

- Doença de Chagas, que pode resultar em megacólon chagásico em decorrência da denervação de segmentos intestinais, evoluindo com dilatação.
- Síndrome de Hirschsprung, doença congênita relacionada à ausência de neurônios nos plexos ganglionares parassimpáticos de Meissner e Auerbach, resultando em megacólon congênito.
- O mesmo ocorre em pacientes diabéticos, por conta de neuropatia visceral, que também se manifesta como denervação.

O tratamento consiste em correção do trânsito intestinal, especialmente com drogas que aumentem a motilidade intestinal e a reversão da causa orgânica. Se houver massa fecal ao toque retal, pode-se realizar lavagem intestinal com laxativos.

Diarreia

Enfermidade com alta prevalência que se caracteriza pelo aumento do número de evacuações e alterações nas

características das fezes, as quais se tornam amolecidas, semilíquidas ou pastosas. As diarreias podem ser classificadas como agudas ou crônicas.

As diarreias agudas costumam apresentar solução espontânea em menos de 14 dias. Podem se acompanhar de febre, dor abdominal, sangramento e outros sintomas, podendo evoluir com desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos. Já as diarreias crônicas duram mais de 14 dias e estão relacionadas a fatores de risco como desnutrição pregressa, idade inferior a 1 ano e deficiência imunológica.

Em relação à fisiopatologia, ocorre maior secreção de água e eletrólitos, redução da absorção de nutrientes, exsudação de plasma, sangue e fluidos inflamatórios, além de aumento da motilidade intestinal, induzidos por toxinas de patógenos ou efeito de drogas.

Pacientes internados em UTI apresentam etiologia diferenciada. Costumam desenvolver essa condição por conta de nutrição enteral (fórmulas hiperosmolares, rápida velocidade de infusão e dieta rica em lipídeos), infecção, hipoalbuminemia, efeito colateral de medicamentos e jejum prolongado.

Além disso, a antibioticoterapia a que a maioria desses pacientes se submete é responsável pelo tipo mais comum de diarreia nessa população. Isso acontece porque essas drogas aumentam a motilidade e fermentação de carboidratos e alteram a microflora intestinal, resultando em maior propensão para desenvolver superinfecção por *Clostridium difficile*, gerando uma afecção denominada colite pseudomembranosa.

Deve-se avaliar a gravidade da diarreia por meio de dados como temperatura acima de 38,5°C, sinais de desidratação, seis ou mais evacuações em 24h, disenteria, dor abdominal intensa ou idade acima de 50 anos. Se a diarreia for grave, será necessária a internação do paciente para hidratação venosa e tratamento medicamentoso adequado.

Íleo paralítico

Define-se íleo paralítico como a paralisação dos movimentos gastrointestinais, caracterizada por distensão abdominal e acúmulo de gás e fluidos no lúmen intestinal após exclusão de causa obstrutiva mecânica. Trata-se de um quadro frequente em UTI, tendo como principais etiologias distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base (hipomagnesemia, hipocalemia, hipercalcemia e alcalose metabólica), além de pós-operatório de grandes cirurgias abdominais com manipulação de alças intestinais, quando sua incidência varia de 50 a 80% dos casos, ocorrendo geralmente 24 a 72h após o ato cirúrgico.

Quadro severo de íleo paralítico, caracterizado como uma pseudo-obstrução colônica aguda, em que há grande distensão do cólon na ausência de lesões obstrutivas, é denominado síndrome de Ogilvie. A etiopatogenia dessa entidade é desconhecida, mas acredita-se que decorra de distúrbio autonômico subjacente (bloqueio parassimpático). Esses quadros podem evoluir com perfuração cecal, requerendo a realização de hemicolectomia direita ou cecostomia.

Outras causas de íleo paralítico são medicamentos, em especial analgésicos, opiáceos e anticolinérgicos, além de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), insuficiência renal e hipoatividade da tireoide. É importante ressaltar que a presença de sangue na cavidade abdominal também pode ser causa de íleo paralítico.

A maioria dos casos de íleo paralítico tem resolução espontânea com espera vigilante e tratamento de suporte. Os pacientes devem receber hidratação venosa; em pacientes com vômitos e distensão, o uso de uma sonda nasogástrica proporciona alívio sintomático. A suspensão das medicamentos que provocam íleo paralítico, juntamente com a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base, é fundamental na condução do tratamento. Além disso, há grande variedade de drogas que estimulam

a peristalse, dentre as quais metoclopramida, cloreto de potássio e neostigmina.

O tratamento cirúrgico é indicado em situações com distensão exagerada e quadros com megacólon tóxico ou risco de perfuração de alça intestinal. Quando a distensão das alças aproxima-se de 10cm, o risco de perfuração é elevado, devendo-se realizar exames radiológicos e exames clínicos seriados para conduta apropriada.

Drogas que alteram a motilidade do trato gastrointestinal

Diversos fármacos agem sobre a motilidade intestinal. Alguns aceleram o trânsito intestinal, sendo úteis em afecções como gastroparesia e DRGE (por exemplo, metoclopramida, domperidona, eritromicina, bromoprida); alguns apresentam ação antiemética (por exemplo, metoclopramida, ondansetrona); outros têm ação catártica, facilitando a formação e eliminação de fezes, como formadores de massa, laxantes de contato ou estimulantes, salinos, lubrificantes ou associações entre eles; outros ainda alentecem o trânsito intestinal ou atuam como antidiarreicos (Tabela 23.5).

Tabela 23.5 – Drogas que alteram a motilidade do trato gastrointestinal

Droga	Mecanismo de ação	Indicações e observações
Metoclopramida	Libera acetilcolina em neurônios entéricos, antagonizando os receptores D2 de dopamina nos plexos mioentéricos, sensibilizando receptores muscarínicos. Isso aumenta as contrações antrais, diminui a tonicidade do piloro e duodeno e aumenta a peristalse, otimizando o esvaziamento gástrico	Indicada como antiemético e em afecções que alentecem o fluxo intestinal, gastroparesias, sintomas de dispepsia e DRGE
Domperidona	Antagoniza receptores de dopamina, aumenta a tonicidade do esfíncter esofágico inferior e estimula a peristalse intestinal	Indicada como antiemético e no tratamento de gastroparesias e DRGE
Eritomicina	Antibiótico macrolídeo, atua nos receptores intestinais da motilina das terminações nervosas colinérgicas. Aumenta a motilidade gástrica, o tônus do esfíncter esofágico inferior e o peristaltismo esofágico	Indicado em gastroparesias
Bromoprida	Ação e indicações similares às da metoclopramida	
Granisetrona	Antagonista seletivo dos receptores 5-HT3 da serotonina. Tem ação antiemética, bloqueando os estímulos ao centro emético	Previne náuseas e vômitos em pacientes submetidos à quimio e/ou radioterapia
Dimenidrato	Anti-histamínico H1 da classe das etanolaminas	Indicado como antiemético e no alívio das cinetoses
Agentes intraluminais	Absorvem as toxinas e a água do lúmen intestinal, alterando a consistência das fezes sem alterar seu volume	O carvão ativado é um exemplo

(continua)

Tabela 23.5 – Drogas que alteram a motilidade do trato gastrointestinal (Continuação)

Potenciadores da absorção intestinal	Favorecem absorção de substâncias eliminadas em excesso	Glicose, aminoácidos, soluções de reidratação oral e clonidina são exemplos
Inibidores da secreção intestinal	Reduzem a secreção de água e eletrólitos pelo epitélio intestinal	Os principais são os análogos da somatostatina
Ondansetrona	Reduz a atividade do nervo vago e antagoniza os receptores da serotonina 5-HT ₃ na “zona do gatilho” para o vômito	Usada como antiemético

REFERÊNCIAS

1. BUTTON, L. A. et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record linkage study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 33, n. 1, p. 64-76, 2011.
2. LEE, E. W.; LABERGE, J. M. Differential diagnosis of gastrointestinal bleeding. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, v. 7, n. 3, p. 112-122, 2004.
3. CARVALHO, E. et al. Hemorragia digestiva. *J. Pediatr.*, v. 76, p. 135-146, 2000.
4. MARCELINO, A. S. Z. Parâmetros dopplervelocimétricos na avaliação da perviedade da anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS). *Radiol. Bras.*, v. 38, n. 1, p. 53-59, 2005.
5. GIORDANO-NAPPI, J.; MALUF FILHO, F. Aspectos endoscópicos no manejo da úlcera péptica gastroduodenal. *Rev. Col. Bras. Cir.*, v. 35, n. 2, p. 124-131, 2008.
6. EBELL, M. H. et al. Prognosis in patients with gastrointestinal bleeding. *American Family Physician*, v. 70, n. 12, 2004.
7. COOK, D. J. et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *NEJM*, v. 330, n. 6, p. 377-381, 1994.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ARAUJO, E. A. et al. Profilaxia dos sangramentos gastrintestinais em medicina de urgência. *Rev. Bras. Clin. Med.*, v. 8, n. 4, p. 333-337, 2010.
- AZEVEDO, R. P. et al. Constipação intestinal em terapia intensiva. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v. 21, n. 3, 2009.
- BARROS, L. Diagnóstico, avaliação e tratamento da gastroparesia. *J. Port. Gastroenterol.*, v. 9, p. 419-428, 2002.
- BITTENCOURT, P. L. et al. *Manual de Cuidados Intensivos em Gastroenterologia e Hepatologia*. 1. ed. São Paulo: Manole, 2009.
- BITTENCOURT, P. L. et al. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq. Gastroenterol.*, v. 47, n. 2, 2010.
- FUJINO, V.; NOGUEIRA, L. A. B. N. S. Terapia nutricional enteral em pacientes graves: revisão de literatura. *Arq. Cienc. Saúde*, v. 14, n. 4, p. 220-226, 2007.
- GIVARC'H, M.; HAKIM, M.; ROULLET-AUDY, J. C. Ogilvie's syndrome or colonic pseudo-obstruction. A propose of 26 cases. *J. Chir.*, v. 133, p. 301-306, 1996.

- GOODMAN, L. S.; GILLMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- HAM, M.; KAUNITZ, J. D. Gastroduodenal defense. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, v. 23, p. 607-616, 2007.
- LAY, J. F. O. Hemorragia digestiva alta na UTI da Santa Casa de Misericórdia no período de 2003/2005. 2007. Monografia (Pós-graduação) – Faculdade de Medicina, Universidade Gama Filho. Rio Grande do Sul, 2007.
- LICHTENBERGER, L. M. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, v. 15, p. 463-472, 1999.
- MACHADO, A. S. et al. Profilaxia para úlcera de estresse nas unidades de terapia intensiva: estudo observacional multicêntrico. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v. 18, n. 3, 2006.
- MINCIS, M.; MINCIS, R.; CALICHMAN, S. Diarréia aguda. *Rev. Bras. Med.*, 2007.
- MOHAMED, A. E.; HUNT, R. H. The rationale of acid suppression in the treatment of acid-related disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 1, suppl. 8, p. 3-10, 1994.
- MONTEIRO, F. L. C. F. *Abordagem diagnóstica e terapêutica de varizes gastroesofágicas*. 2010. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Portugal, 2010.
- MONTROSE, M. H. et al. Gastroduodenal mucosal defense. In: JOHNSON, L. R. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 4. ed. New York: Academic Press, 2006.
- MOURA, E. G. H. et al. Hemorragia digestiva alta e varicose: diagnóstico e tratamento. *GED*, v. 28, n. 4, p. 121-132, 2009.
- PEREIRA, C. U.; COLLI, B. O. Fisiopatologia das lesões agudas da mucosa gastroduodenal em pacientes com traumatismo craniocéfálico. *J. Bras. Neurocirurg.*, v. 3, n. 3, 1992.
- PINHO, R.; ROMÃOZINHO, J. M. Profilaxia de úlceras de estresse. *J. Port. Gastroenterol.*, v. 15, p. 104-212, 2008.
- RANG, H. D.; DALE, M. M. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- YEOMANS, N. D.; DENT, J. Alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 14, p. 267, 2000.

Princípios de Terapia Antimicrobiana no Paciente Crítico

Terapia Antimicrobiana

Antimicrobianos no Paciente Crítico

Gerson Luiz de Macedo ♦ Aparecida Carmem de Oliveira

INTRODUÇÃO

Na era pré-bacteriológica, o mundo microscópico foi responsável pelo extermínio de um quarto da população da Europa no século XIV (no mínimo 25 milhões), com a peste negra. Não se conhecendo os agentes etiológicos, as doenças eram classificadas como contagiosas (*contagium*: substância derivada do corpo do doente, passando de um indivíduo para o outro), como a sífilis, ou miasmáticas (*miasma*: substância gerada fora do corpo, espalhando-se no ar), como era o caso da malária. Somente no final do século XIX, graças a Louis Pasteur (1822-1895) e Robert Kock (1843-1910), a era bacteriológica iniciava-se com a descoberta dos principais microrganismos patogênicos ao homem, como a própria *Yersinia pestis*, descoberta pelos pesquisadores Yersin e Kitasato em 1894, discípulos de Pasteur e Kock, respectivamente. Contudo, chegávamos ao século XX sem poder combater de forma eficaz as infecções, que continuavam a ser uma das principais causas de mortalidade no início do século, sendo uma das principais razões para a baixa expectativa de vida de um ser humano (47 anos).

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming, publicada em 1929, dá início ao combate das bactérias,

principalmente dos germes Gram-positivos, que eram, na ocasião, microrganismos frequentemente implicados em infecções graves como os estafilococos e os estreptococos, na época sensíveis à penicilina de Fleming. Na verdade, na Segunda Guerra Mundial, a era dos antibióticos pôde ser considerada iniciada, porque, somente na ocasião, foi possível a produção industrial de larga escala da penicilina. A temida pneumonia pneumocócica deixava de matar 30% dos pacientes infectados.

Com a descoberta de novos grupos de antibióticos a partir dos anos 1960, chegamos a pensar que havíamos vencido o combate contra as bactérias patogênicas. Com a evolução tecnológica da medicina e o surgimento das unidades de terapia intensiva (UTI) e de medicina invasiva a partir dos anos 1970, porém, começávamos a conhecer os germes multirresistentes, também fruto do uso abusivo de antimicrobianos, aliados à imunodeficiência, que, nos anos 1980, já se relacionava não só com o uso de quimioterápicos, mas também com o surgimento de novos microrganismos patogênicos, como foi o caso do vírus da AIDS.

Atualmente, as infecções já representam a principal causa de morte nas unidades de tratamento intensivo do mundo inteiro, e estamos longe de erradicá-las das UTI.

ANTIMICROBIANOS E INFECÇÃO NO BRASIL

Com o início da campanha de sobrevivência da sepse em 2004, o uso de protocolos nas unidades hospitalares dos países desenvolvidos fez que a mortalidade das infecções graves nos hospitais declinasse, o mesmo não ocorrendo, ainda, na maioria dos hospitais brasileiros (Fig. 24.1).

A redução da mortalidade está diretamente relacionada à identificação precoce dos pacientes com sepse grave e à antibioticoterapia sistêmica de largo espectro nas primeiras horas de atendimento, sendo a primeira hora o padrão ouro terapêutico.

DEFINIÇÕES FUNDAMENTAIS

- **Colonização:** presença de microrganismos em superfícies epiteliais de seres humanos, sem invasão tecidual e de forma simbiótica, não gerando respostas imunológicas e inflamatórias nocivas ao organismo humano, por exemplo, microbiota intestinal.
- **Contaminação:** presença transitória de microrganismos em superfícies epiteliais, sem invasão tecidual ou relação de parasitismo, podendo ocorrer também em objetos inanimados.
- **Infecção comunitária:** infecção constatada ou em incubação na admissão hospitalar.
- **Infecção hospitalar:** adquirida após a admissão do paciente, manifestando-se durante a internação ou após a alta deste, estando relacionada a procedimentos hospitalares invasivos.
- **Sepse:** infecção que acarreta síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) com febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia e leucocitose ou leucopenia.

- **Sepse grave:** sepse associada a disfunção orgânica, com hipotensão ou outros sinais de hipoperfusão tecidual (acidose láctica, oligúria, alteração aguda do nível de consciência).
- **Choque séptico:** sepse grave que não responde a reposição volêmica com cristaloides, necessitando de drogas vasopressoras.

COLONIZAÇÃO – TRATO GASTROINTESTINAL E ANTIBIOTICOTERAPIA

Nossa microbiota contém dez vezes mais células que o corpo humano, e o trato gastrointestinal é o local onde vivem o maior número de bactérias. Estima-se que 1kg de microrganismos colonizem o intestino com cerca de 500 espécies diferentes, principalmente no íleo e no cólon, desempenhando funções importantes na digestão, no metabolismo e na defesa contra microrganismos patogênicos.

Ao nascer, o trato gastrointestinal estéril do recém-nato recebe imediatamente inoculações de microrganismos maternos, de profissionais de saúde e do meio ambiente hospitalar, já apresentado a criança com um ano de idade microbiota muito semelhante à do adulto.

Nos adultos, as bactérias anaeróbias dos gêneros *Clostridium*, *Bacillus* e bacterioides dominam a microbiota, desempenhando funções metabólicas impossíveis de serem realizadas pelo metabolismo humano, criando um relacionamento simbiótico que permite que hospedeiro e microrganismos usem fontes de energia que, separadamente, não poderiam utilizar facilmente. Nossa microbiota digere certos polissacarídeos (pectina, arabinose) impossíveis de serem pelo intestino humano, além de sintetizar vitaminas (K) e aminoácidos importantes para o metabolismo humano.

Em última análise, a microbiota intestinal funciona como um verdadeiro sistema de integração no organismo humano, com as células humanas, participando também de forma ativa dessa interação, mantendo a barreira mucosa íntegra, fazendo, inclusive, a distinção entre os microrganismos indígenas e as espécies patogênicas ao homem.

Essa importante distinção é possível com a manutenção da integridade da população da microbiota e a existência de um sistema “sensor” encontrado em células do intestino que reconhece os germes patogênicos. Esse sistema usa receptores de reconhecimento de padrões moleculares de patógenos (“PRR”), incluindo os receptores *toll* e NOD (*nucleotide-binding oligomerization domains*), que pertencem ao sistema imune inato. A interação entre os microrganismos patogênicos (padrões moleculares associados a patógenos – PAMP) e esses receptores gera vias de sina-

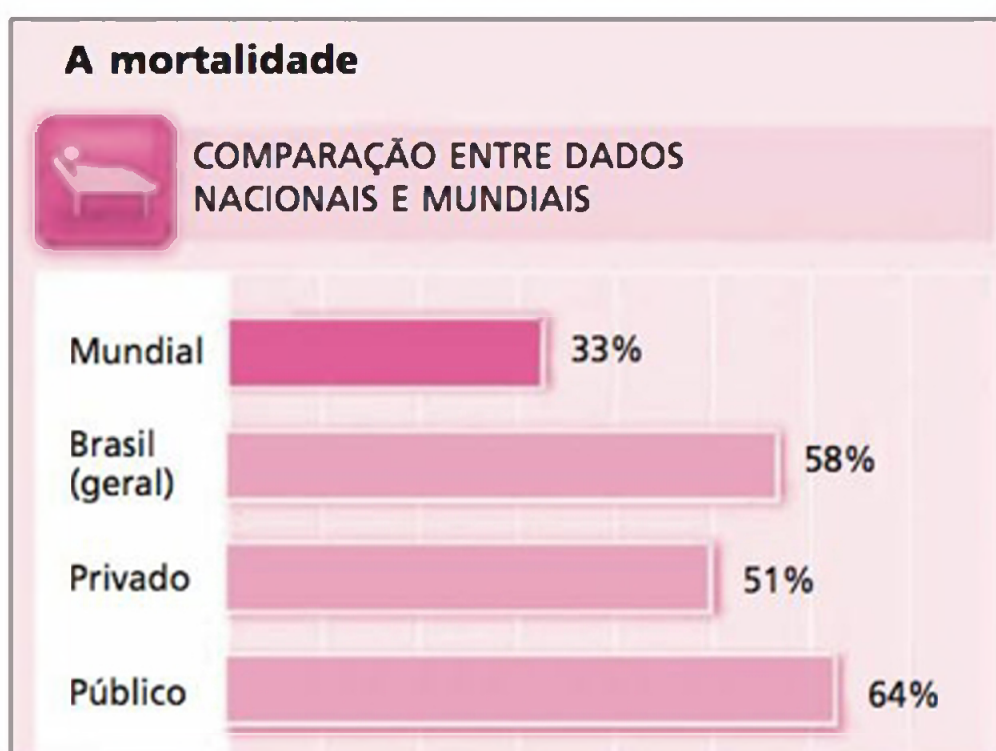


Figura 24.1 – Mortalidade de sepse no Brasil¹.

lização de defesa tanto do sistema imune inato quanto do sistema imune adaptativo, com importante papel da microbiota comensal do intestino, que também interage com esses receptores, porém de forma protetora, atenuando a resposta inflamatória, promovendo homeostasia e mantendo a integridade da barreira mucosa.

Existem vários mecanismos propostos para tentar explicar como nossa microbiota atenua ou suprime uma resposta inflamatória mediada por um microrganismo patogênico. Uma explicação interessante mostra que a interação com os receptores, por parte da bactéria comensal, dificulta ou previne o reconhecimento dos patógenos pelos receptores *toll*, atenuando ou suprimindo uma resposta inflamatória de mucosa (Fig. 24.2).

O uso abusivo ou inapropriado de antibióticos representa um importante fator de instabilidade dessas interações entre a microbiota e os receptores-padrão, facilitando, assim, a inflamação e a perda da integridade da mucosa intestinal. A infecção por *Clostridium difficile* serve como bom exemplo, uma vez que, a partir da contaminação feco-oral, com o uso de antibióticos e fatores predisponentes (idade, imunossupressão, doença grave), a mudança e a redução da microbiota ocasionam resposta inflamatória, podendo ser letal em alguns casos.

INFECÇÃO-SIRS-SEPSE

Except on few occasions, the patient appears to die from the body's response to infection rather than from it.

Sir William Osler (1904), *The Evolution of Modern Medicine*

Essa observação “profética” no início do século passado já permitia reconhecer claramente que a intervenção precoce com antibioticoterapia sistêmica apropriada redu-

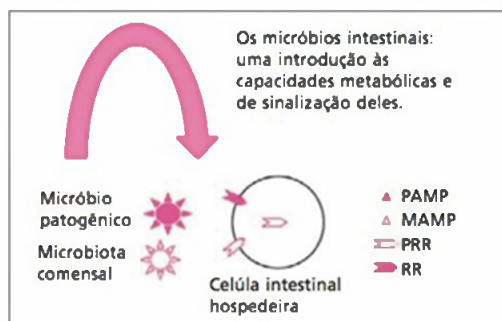


Figura 24.2 – Ilustração das interações de PRR expressas pelas células intestinais hospedeiras e MAMP ou PAMP. As bactérias comensais e patogênicas expressam MAMP e PAMP, respectivamente, que interagem com os PRR (TLR e NOD) encontrados na superfície da célula e dentro das células intestinais hospedeiras².

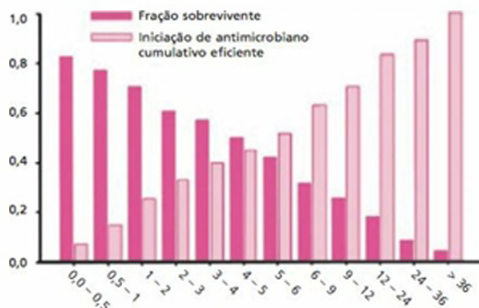


Figura 24.3 – Efeito cumulativo da iniciação de antimicrobiano após início de hipotensão associada a choque séptico e sobrevida relacionada. O eixo x representa o tempo (h) após o primeiro registro de hipotensão associada a choque séptico. As barras mais escuras representam a fração de pacientes sobreviventes à alta hospitalar mediante terapia eficaz iniciada no período determinado. As barras mais claras representam a proporção cumulativa de pacientes que receberam antimicrobianos eficazes em qualquer tempo³.

ziria a mortalidade de pacientes com infecção bacteriana grave. Hoje sabemos que o “tiro certo” ao microrganismo na primeira hora de atendimento permite sobrevida de 80% dos pacientes com sepse grave (Fig. 24.3).

A excessiva e persistente produção de mediadores, inicialmente pró-inflamatórios (interleucinas-1 e 6, fator de necrose tumoral), como resposta a um insulto patogênico é responsável pelo aumento progressivo da mortalidade quando do não emprego de antibioticoterapia apropriada precoce (redução de 7,6% da sobrevida a cada hora).

Na suspeita clínica de infecção de um paciente com manifestações de hipoperfusão tecidual (hipotensão, lactato plasmático elevado, oligúria, alteração aguda do nível de consciência), a instituição imediata de antibioticoterapia sistêmica de largo espectro é imperativa. O diagnóstico de infecção, na emergência ou em qualquer outro ambiente dentro do hospital, pode trazer algumas armadilhas, já que a febre, sinal clínico de maior sensibilidade para suspeita de infecção, não é exclusiva da agressão de microrganismos patogênicos (Fig. 24.4).

FARMACOLOGIA APLICADA E TERAPIA ANTIMICROBIANA NO PACIENTE COM INFECÇÃO GRAVE

Quando Alexander Fleming (Fig. 24.5), em 1928, observou em seu laboratório que um fungo denominado *Peni-*

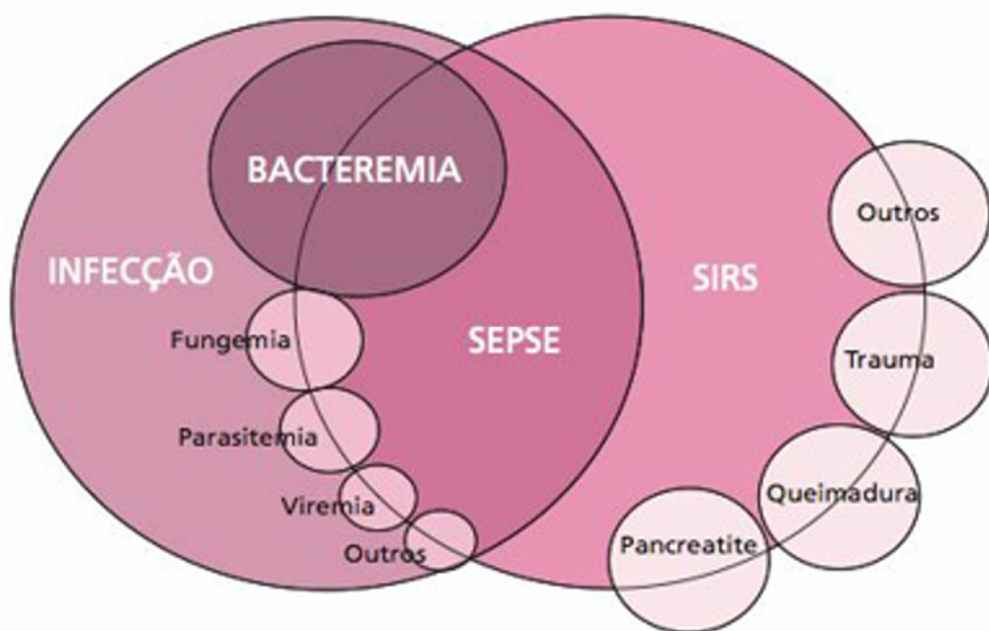


Figura 24.4 – Diferencial entre resposta inflamatória sistêmica de etiologias infecciosa e não infecciosa.

cillium notatum inibia o desenvolvimento do *Staphylococcus Aureus* numa placa de Petri, iniciava-se a era do combate às infecções bacterianas. Usada em larga escala a partir dos anos 1940, a penicilina tornava-se a pioneira no combate às infecções por microrganismos Gram-positivos. A pneumonia e a endocardite infecciosa causadas pelos estreptococos, temidas por sua alta mortalidade, começavam a ser combatidas de forma eficaz. Parecia que a vitória sobre o mundo microbiológico estava próxima. Estávamos completamente equivocados.



Figura 24.5 – Alexander Fleming.

Apesar de o crescente número de novos antimicrobianos estar disponível para o combate a microrganismos patogênicos a partir dos anos 1960, convivemos, nos últimos anos, com o surgimento de microrganismos altamente resistentes à maioria dos antibióticos existentes, incluindo carbapenêmicos e novas cefalosporinas.

Os chamados microrganismos do grupo *ESKAPE* (acrônimo de *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* sp.), entre outros motivos, são frutos do uso abusivo de antibióticos, que representa um fator de risco independente para o desenvolvimento de resistência.

O estudo com pacientes e a aplicação de antibióticos naqueles gravemente enfermos só têm valor se entendermos a importância e seguirmos as diretrizes da comissão de controle de infecção hospitalar, que nos atualizam quanto às medidas de prevenção e ao perfil de sensibilidade dos microrganismos patogênicos nas UTI de nossos hospitais.

O não reconhecimento da microbiota hospitalar automaticamente aproxima-nos da antibioticoterapia inapropriada e, conseqüentemente, do aumento da mortalidade de pacientes críticos que, só por estarem internados na UTI, são, no mínimo, cinco vezes mais suscetíveis a infecção hospitalar quanto comparados a pacientes internados em outros setores do hospital; no mínimo, 50% dessas infecções serão causadas por microrganismos resistentes.

Princípios de farmacocinética e farmacodinâmica aplicados à terapia antimicrobiana no paciente grave

O conceito de antibioticoterapia apropriada não se restringe ao conhecimento da concentração inibitória mínima necessária para destruir o microrganismo responsável pela infecção. Uma dose de medicamento inadequada desempenha um papel importante não só relacionada à falha terapêutica, como também como importante fator de risco para emergência de resistência.

O que o corpo humano faz com o medicamento administrado é uma forma simples de definir farmacocinética. O que sobra para desempenhar seu mecanismo de ação ou efeito terapêutico caracteriza sua biodisponibilidade e farmacodinâmica.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção da droga fazem parte do estudo da farmacocinética, e o mecanismo de ação e as reações adversas aos antibióticos caracterizam o estudo de sua farmacodinâmica.

O uso exclusivo de antimicrobianos por via intravenosa (IV) em pacientes críticos representa um exemplo

importante da aplicação do estudo da farmacocinética, já que, nesses pacientes, a biodisponibilidade da droga pode variar significativamente após administração oral, em consequência de alterações no esvaziamento gástrico, pH e interação com outras substâncias presentes no tubo digestivo, como a nutrição enteral.

Outros princípios farmacocinéticos importantes, como volume de distribuição (VD), *clearance* e meia-vida, podem estar alterados de forma significativa nesses pacientes, pois, na fase hiperdinâmica da sepse, por exemplo, a meia-vida da droga pode estar reduzida e o VD, aumentado, podendo, assim, estarmos utilizando antibióticos com concentrações subterapêuticas, acarretando terapia inapropriada e emergência de resistência.

Apesar de os aminoglicosídeos apresentarem excelente atividade antimicrobiana *in vitro* contra os principais bacilos Gram-negativos hospitalares, seu estudo farmacocinético de distribuição da droga não mostra penetração ideal em tecidos, quando comparados às cefalosporinas e aos carbapenêmicos, tornando sua utilização inapropriada como monoterapia para infecções graves, principalmente pulmonares.

Ainda no campo de estudo da farmacodinâmica, observam-se efeitos bioquímicos e fisiológicos dos antibióticos e seu mecanismo de ação ou, mais especificamente, as reações entre o antibiótico e o organismo humano, ou seja, o que a droga faz com o corpo humano, podendo ser um efeito benéfico ou maléfico.

Apesar de muito conhecida (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina [MRSA]), a meticilina, que foi o primeiro antibiótico β -lactâmico lançado no final dos anos 1950 resistente a β -lactamase estafilocócica, foi rapidamente retirada do mercado em virtude da alta incidência de nefrite intersticial aguda induzida pela droga em comparação com as outras penicilinas antiestafilocócicas disponíveis (oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina).

Esse efeito farmacodinâmico adverso não foi o único de importância na história da farmacologia aplicada. Vários outros exemplos de drogas que foram lançadas para tratamento de pacientes com infecções graves tiveram de ser retiradas das farmácias hospitalares, por apresentarem reações adversas significativas, como foi o caso recente da fluoroquinolona gatifloxacino (disglicemias) e do macrolídeo telitromicina (hepatite fulminante).

Propriedades farmacodinâmicas de antibióticos usados na UTI

Nas últimas duas décadas, vem sendo dada muita ênfase às propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas como determinantes de eficácia *in vivo* dos antibióticos, principalmente em se tratando de pacientes graves, internados nos centros de tratamento intensivo.

Com o avanço nas técnicas de avaliação dos níveis tissulares de antibióticos, é mais fácil obter o perfil farmacológico de um antibiótico quanto a sua distribuição; porém, em virtude do alto custo e da conveniência das técnicas, na prática, a medida da concentração plasmática é ainda dominante nos estudos de farmacocinética.

É muito importante ter em mente que somente a concentração da droga livre no líquido intersticial do sítio de infecção-alvo será responsável pela atividade antibacteriana desejada, constituindo, assim, valor preditivo de eficácia terapêutica.

A atividade bactericida de diferentes classes de antibióticos pode ser estudada quanto a sua relação PK/PD, como concentração dependente, tempo dependente e efeito pós-antibiótico (persistência do efeito do antibiótico após sua concentração cair abaixo da concentração inibitória mínima [CIM] para o patógeno-alvo) – Figura 24.6 e Quadro 24.1.

Os aminoglicosídeos são os principais representantes dos antibióticos, cuja atividade bactericida é concentração máxima-dependente (C_{max} ratio > 10), além de apresentar efeito pós-antibiótico expressivo. A aplicação prática desse conhecimento permitiu, no começo dos anos 1980, sua utilização em dose única diária em pacientes com função renal normal. Sem o fracionamento da dose, consegue-se minimizar a toxicidade renal e manter excelente atividade antibacteriana com o seu uso em dose única.

As fluoroquinolonas têm como principal parâmetro farmacodinâmico, para otimização de eficácia clínica, a área sob a curva concentração-tempo relativa à CIM (AUC:CIM), ao passo que os glicopeptídeos demonstram eficácia tanto para a concentração máxima quanto do tempo em que a concentração da droga se mantém acima da CIM ($T > CIM$).

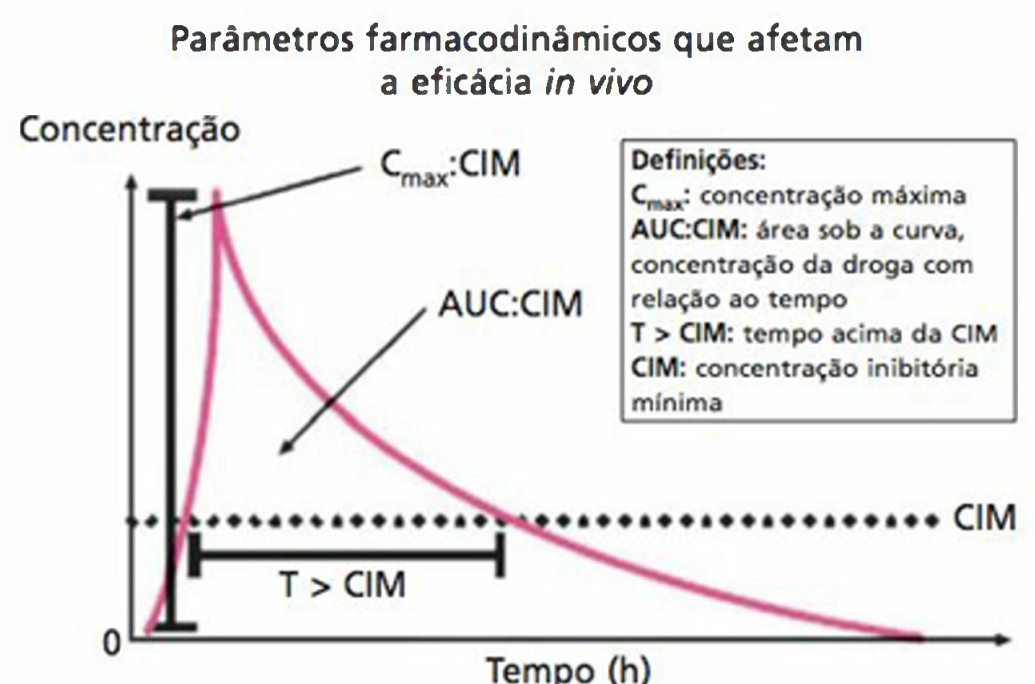


Figura 24.6 – Parâmetros farmacodinâmicos – principais definições.

Quadro 24.1 – Propriedades farmacodinâmicas: relação PK/PD de antibióticos		
C _{max} :CIM	AUC:CIM	T > CIM
<ul style="list-style-type: none">• Aminoglicosídeos• Fluoroquinolonas• Glicopeptídeos• Daptomicina• Concentração-dependente• Otimizar concentração	<ul style="list-style-type: none">• Azalídeos• Fluoroquinolonas• Glicopeptídeos• Linezolida• Concentração-dependente• Otimizar concentração	<ul style="list-style-type: none">• β-lactâmicos• Carbapenêmicos• Macrolídeos• Tempo-dependente• Otimizar tempo de exposição

Um estudo mostrou, com base no perfil PK/PD das quinolonas, que as doses regulares desses antibióticos utilizados em pacientes internados na UTI (como o uso de 400mg de ciprofloxacino em duas tomadas) podem não ser ideais em virtude da maior CIM necessária para se atingir AUC:CIM segura, havendo necessidade de se ampliar a dose diária para 400mg, em três tomadas⁴.

Os antibióticos β-lactâmicos têm seu efeito bactericida dependente do tempo em que a concentração da droga se mantém acima da CIM ($T > CIM$), não apresentando efeito pós-antibiótico significativo. Esse fato implica, pelo menos teoricamente, que flutuações nas concentrações séricas dos β-lactâmicos, associadas ao uso intermitente desses antibióticos, podem levar a concentrações séricas e tissulares abaixo da CIM segura nos intervalos das doses, acarretando redução na eficácia terapêutica e aumento do risco de se desenvolver resistência antibiótica. Esse perfil farmacodinâmico permite que, quanto maior o período de infusão do antibiótico, melhor serão a resposta clínica e a cura microbiológica.

Um estudo de van Zanten e Polderman⁴, comparando o perfil PK/PD e a eficácia clínica de infusão contínua da cefotaxima *versus* administração intermitente em 93 pacientes com infecções respiratórias, mostrou que uma dose de ataque de 1g de cefotaxima, seguida de infusão contínua com 2g, manteve as concentrações inibitórias significativamente maiores ($T > CIM$) quando comparadas ao uso intermitente de 1g em intervalos de 8h.

Apesar de não ter havido diferença quanto ao índice de cura nos dois grupos de pacientes estudados, pelo menos no que diz respeito a custo-benefício, a infusão contínua mostrou-se mais interessante do que o uso intermitente do β-lactâmico.

Os carbapenêmicos também estão sendo utilizados considerando-se esse perfil farmacodinâmico (Fig. 24.7), com o uso de meropeném na dose de 500mg, em períodos de infusão de 3h, a cada 8h, após dose de ataque. Para o tratamento de infecções graves, quando não há alto risco para infecções por *Pseudomonas* ou *Acinetobacter*, essa

dose tem atividade bactericida equivalente à infusão tradicional em 30min, de 1g a cada 8h, com excelente margem de segurança. Nas infecções em que há alto risco para os microrganismos citados, a infusão em 3h, de 1g a cada 8h, seria suficiente para manter níveis bactericidas seguros comparados à dose de 2g, a cada 8h, em infusão de 30min. Não se deve estender o tempo de infusão do meropeném além das 3h, porque, em temperatura ambiente, a droga perde a sua estabilidade habitualmente a partir da quarta hora de infusão. Para se fazer infusão contínua de 24h, portanto, é necessário sistemas de refrigeração do frasco, mantendo-se a droga com temperatura inferior a 4°C, o que dificulta, em muito, o uso do meropeném em infusão contínua de 24h.

Uma revisão sistemática recente⁵, avaliando benefício clínico com infusão contínua de antibióticos β-lactâmicos, sugere que os pacientes gravemente enfermos internados nas UTI podem se beneficiar com essa posologia.

Pode-se considerar, com base no conhecimento do perfil PK/PD dos β-lactâmicos, a infusão contínua de β-lactâmicos como forma eficaz de tratamento.

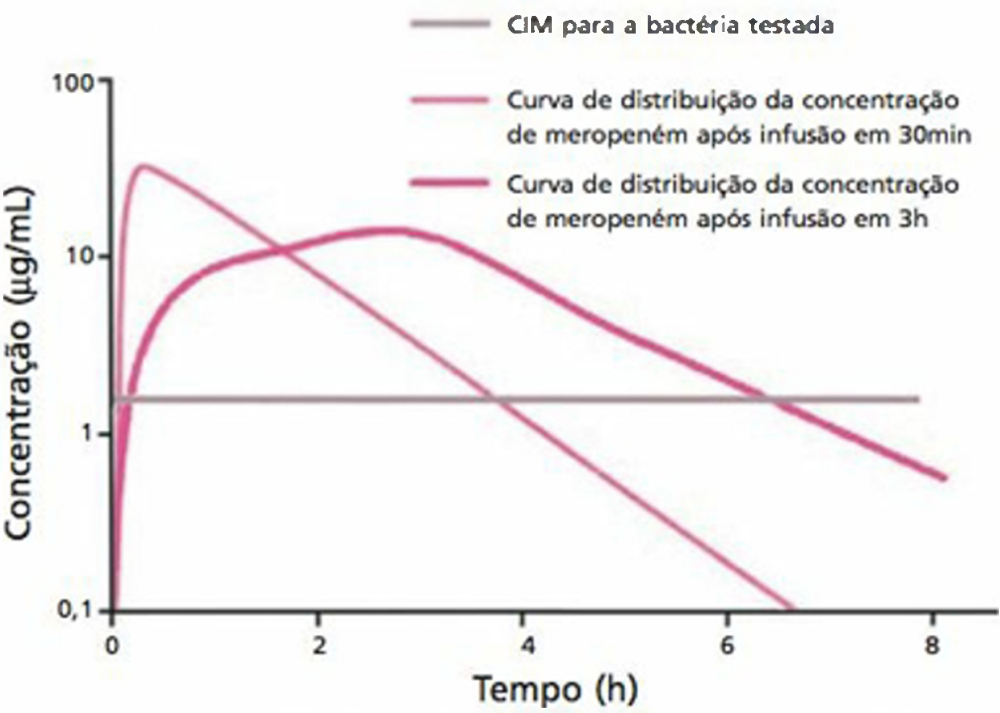


Figura 24.7 – Meropeném na dose de 500mg, administrado com tempo de infusão de 30min ou 3h.

Uma vantagem em potencial está relacionada ao custo-efetividade da utilização de doses menores, apresentando eficácia terapêutica equivalente às doses habituais usadas, além de diminuir o tempo gasto, pelos profissionais de saúde, com administrações intermitentes dos antibióticos. Esse tempo ganho pode ser utilizado em outros cuidados essenciais de pacientes internados na UTI.

Conclusão

Os pacientes internados nas UTI, com risco elevado de adquirir infecções graves, apresentam alta variabilidade no perfil farmacocinético das drogas administradas (má distribuição, penetração tecidual e excreção variável). Portanto, devemos nos aproximar o máximo possível da dose ideal, com maior efeito terapêutico e menor reação adversa. Apesar de não haver muitos estudos relacionados a pacientes internados na UTI, vários estudos com modelos animais mostram boa evidência do benefício, utilizando a relação PK/PD na otimização terapêutica para vários antibióticos prescritos rotineiramente, sendo a CIM do patógeno um parâmetro muito importante para se atingir esse objetivo. A presença do microbiologista e do farmacêutico nas discussões e nos estudos dos casos de infecção grave na UTI deve ser tornar prática do dia a dia, apesar de a maioria de nossas UTI não apresentar ainda essa interdisciplinaridade.

Farmacologia intracelular de antibióticos

O estudo e a aplicação da farmacocinética com antibióticos não terminam com a distribuição e a penetração nos

tecidos. Viu-se que a concentração livre do antibiótico no interstício é que será responsável pela atividade farmacodinâmica bactericida, porém existem os patógenos intracelulares (obrigatórios e facultativos), que representam mais um desafio para o efeito farmacodinâmico do antibiótico (Tabela 24.1), podendo diminuir sua sensibilidade contra microrganismos.

Os macrolídeos, as quinolonas e as tetraciclinas representam os principais grupos farmacológicos em que não há questionamento quanto à atividade bactericida intracelular. Em contraste, os antibióticos β -lactâmicos e os aminoglicosídeos não apresentam as mesmas propriedades farmacocinéticas que permitiriam sua utilização nesse grupo de microrganismos, principalmente em se tratando de parasitos intracelulares obrigatórios.

Os outros grupos farmacológicos necessitam de mais estudos para poder definir suas propriedades contra microrganismos intracelulares patogênicos. Com base nesses estudos farmacocinéticos, a claritromicina e as fluoroquinolonas (levofloxacino e moxifloxacino) são consideradas excelentes opções para terapia empírica de primeira escolha para infecções do trato respiratório inferior, quando existe grande possibilidade de o agente etiológico apresentar propriedades biológicas intracelulares, como é o caso das infecções por *Chlamydia*, *Mycoplasma* e *Legionella*, principalmente.

Conclusões

Nos últimos 50 anos, muitos antibióticos foram desenvolvidos com uma margem cada vez mais riquíssima de informações quanto às suas propriedades farmacológicas. Deve-se ressaltar, porém, que na maioria das vezes

Tabela 24.1 – Biologia bacteriana: microrganismos intracelulares

Microrganismo	Parasitismo intracelular	Célula-alvo	Localização intracelular
<i>Brucella</i>	Facultativo	Macrófagos	Fagossomas
<i>Chlamydia</i>	Obrigatório	Célula do parênquima pulmonar	Inclusões
<i>Coxiella</i>	Obrigatório	Macrófago. Célula do parênquima pulmonar	Fagolisossomas
<i>Francisella</i>	Facultativo	Macrófagos	Fagossomas
<i>Legionella</i>	Facultativo	Macrófagos	Reticulo endoplasmático
<i>Listeria</i>	Facultativo	Macrófagos e hepatócitos	Citosol
<i>Rickettsia</i>	Obrigatório	Célula endotelial	Citosol
<i>Salmonella</i>	Facultativo	Macrófagos	Fagossomas
<i>Shigella</i>	Facultativo	Macrófagos	Citosol
<i>Mycobacterium</i>	Facultativo	Macrófagos	Fagolisossomas

utilizam-se antibióticos em pacientes com infecções graves, com base nas experiências acumuladas com a sua utilização na beira do leito dos enfermos nas UTI. Nem sempre os estudos *in vitro* representam definitivamente a real aplicabilidade de um antimicrobiano *in vivo*.

Para o tratamento adequado de infecções de pacientes críticos, deve-se acumular conhecimento quanto à microbiologia da patógeno no hospital onde ele reside, identificar, vigiar e prevenir os germes com grande potencial de multirresistência. Dessa forma, ter-se-á um pouco mais de chance de vencer a batalha contra o mundo microscópico microbiológico.

PRINCIPAIS GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EM PACIENTES GRAVES NA PRÁTICA CLÍNICA

Antibióticos β -lactâmicos

Representam a principal família de antimicrobianos disponíveis para o tratamento de infecções bacterianas. O anel β -lactâmico, na sua estrutura química (Fig. 24.8), confere, ao mesmo tempo, seu poder bactericida e sua fragilidade diante das β -lactamases produzidas pelos microrganismos patogênicos inicialmente sensíveis a esse grande grupo de antibióticos. Têm como mecanismo de ação a inibição da síntese do peptídeoglicano na parede celular da bactéria, ligando-se a proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), causando lise osmótica do microrganismo.

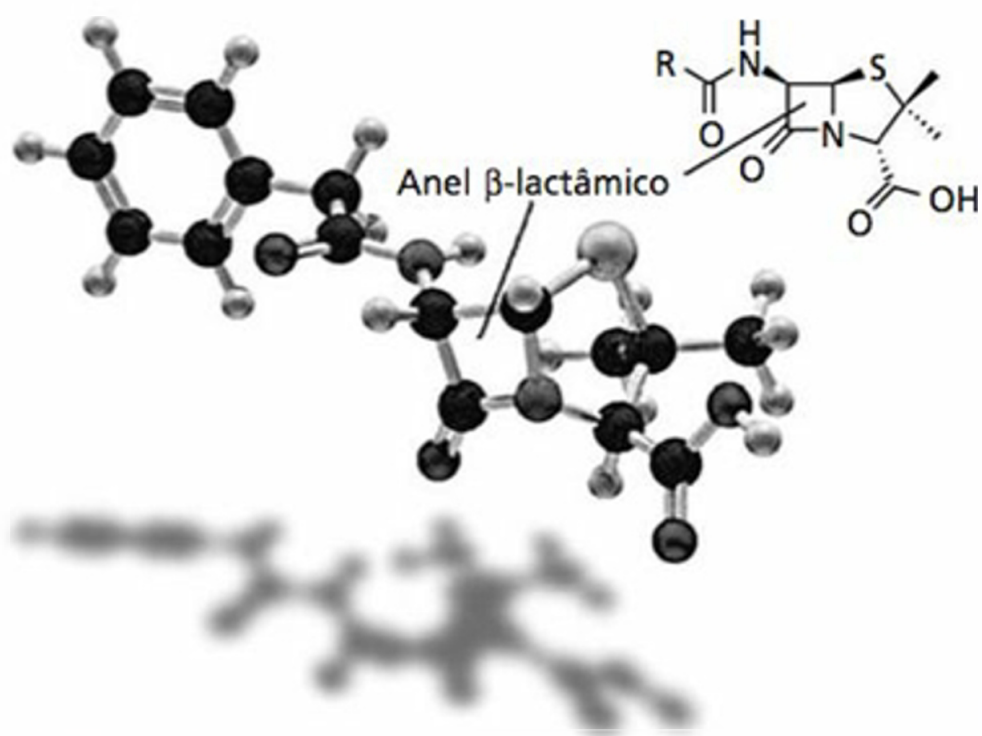


Figura 24.8 – Anel β -lactâmico. O anel β -lactâmico significa uma amida cíclica na qual se dá o fechamento da cadeia pelo nitrogênio no carbono situado na porção β .

I-penicilinas

Naturais

Obtidas da fermentação do fungo *Penicillium chrysogenum* (*notatum*), apresentam um anel tiazolidínico ligado ao β -lactâmico, transformando-se no ácido 6-aminopenicilânico, núcleo central do qual derivam as penicilinas (Fig. 24.9).

Fazem parte desse grupo de antibióticos a penicilina benzatina e a procaína, para uso intramuscular (IM), e a penicilina cristalina, para uso venoso. São antibióticos com excelente perfil farmacocinético, apresentando distribuição e penetração em vários tecidos e líquidos orgânicos, atingindo concentrações seguras, inclusive nas meninges.

São excretadas pela via renal, havendo necessidade de ajuste da dose somente em casos de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 10mL/h), quando o intervalo das doses não deve ser inferior a 8h, com dose máxima preconizada em anúricos de 6 milhões de unidades por dia de penicilina.

Pioneiras no combate a infecções bacterianas, as penicilinas naturais tornaram-se drogas extremamente eficazes para tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas, cocos Gram-negativos, espiroquetas e actinomicetos a partir dos anos 1940, quando foram utilizadas de forma ampla com a sua industrialização.

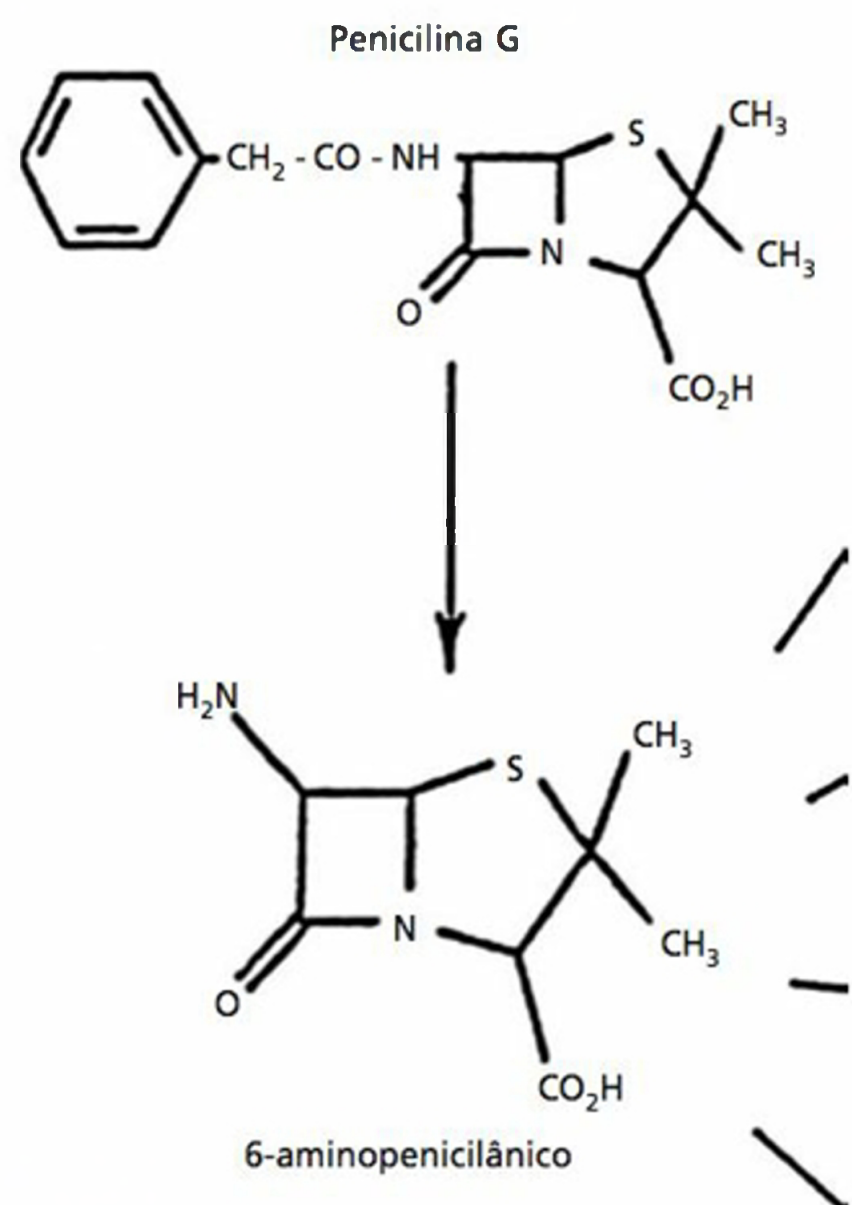


Figura 24.9 – Estrutura química da penicilina.

Com o desenvolvimento progressivo de resistência, inicialmente, por produção de β -lactamases pelo *Staphylococcus aureus* e mutação com modificação dos sítios de proteínas ligadoras de penicilina – como no caso do pneumococo e dos enterococos –, hoje não se utilizam mais esses antibióticos isoladamente como terapia empírica na grande maioria dos pacientes com sepse grave, porém permanecem com atividade antimicrobiana segura para as infecções causadas pela *Neisseria meningitidis* e por outras espécies de estreptococos (*S. pyogenes*, *agalactiae*, *equi*, *bovis*), incluindo as do grupo *viridans* (*mitis*, *salivarius* e *sanguis*).

Em pacientes com infecções graves, a penicilina cristalina (uso IV) continua como droga de primeira linha, associada à gentamicina, para o tratamento da endocardite infecciosa estreptocócica, tanto para infecções em valvas naturais (curso de duas semanas de antibioticoterapia) ou em próteses valvares (curso de seis semanas de tratamento). O uso da penicilina cristalina como monoterapia deve ficar restrito aos casos de endocardite em valvas naturais, com extensão do tratamento para quatro semanas.

As infecções de pele e tecido celular subcutâneo (celulite e fasciite necrotizante do tipo II) de etiologia estreptocócica em pacientes não diabéticos e não usuários de droga IV mantêm-se como opção terapêutica associada a aminoglicosídeos.

A penicilina cristalina continua a ser excelente opção terapêutica para o tratamento da meningite meningocócica, por se manter com elevada potência antimicrobiana, mesmo em baixas concentrações, além de ter boa penetração na meninge inflamada. Como terapia empírica, as cefalosporinas de terceira geração tornaram-se a droga de escolha para o tratamento dessas infecções.

Em razão de seu perfil farmacológico como um antibiótico tempo-dependente, devem-se fazer infusões de penicilina cristalina com intervalos de 4/4h (prática habitual) ou infusão contínua com dose média diária de 18 a 25 milhões de unidades em adultos (200.000 a 500.000UI/kg/dia em crianças) para infecções graves. É importante lembrar que, para o balanço hidroeletrólítico do paciente crítico, 1 milhão de unidades de penicilina cristalina fornece 1,6mEq/L de potássio e 1.60mEq/L de sódio.

Penicilinas semissintéticas

Em 1959, com a obtenção do ácido 6-aminopenicilânico, tornou-se possível o desenvolvimento das penicilinas semissintéticas com espectro antimicrobiano específico ou maior. Com perfis farmacocinético e farmacodinâmico semelhantes às penicilinas naturais, também se distribuem amplamente pelos tecidos e líquidos orgânicos, com excreção pela via renal, por secreção tubular.

Classificação

- *Penicilinas de segunda geração*: ampicilina e amoxicilina.
- *Penicilinas antiestafilocócicas*: oxacilina e derivados.
- *Penicilinas antipseudomonas ou de terceira geração*: ticarcilina.
- *Penicilinas de largo espectro ou de quarta geração*: azlocilina, mezlocilina e piperacilina.
- Inibidores de β -lactamases.

Serão discutidas as penicilinas semissintéticas, principalmente com inibidores de β -lactamases, com aplicação clínica em pacientes com infecções graves.

Ampicilina

Em consequência de sua ampla utilização desde o início dos anos 1960 e com o aumento progressivo de resistência bacteriana por meio da produção de β -lactamases, não se utiliza mais a ampicilina para tratamento das infecções pelo *Staphylococcus aureus* e pelos bacilos Gram-negativos anteriormente sensíveis (*Haemophilus influenza*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*).

No Brasil, mantém sua atividade bactericida segura contra os estreptococos do grupo A de Lancefield, com atividade variável contra os enterococos e os pneumococos, havendo a necessidade de se conhecer o perfil de resistência no seu hospital, para que possa ser utilizada com segurança.

É importante frisar que a ampicilina é considerada droga de escolha para o tratamento da meningite por *Listeria monocytogenes*, além de manter estabilidade segura para o tratamento das infecções meníngeas pelo meningococo.

A ampicilina com sulbactam está disponível para uso venoso (1g de ampicilina + 500mg de sulbactam), comprimidos e suspensão oral. A associação da ampicilina com o sulbactam tornou o antibiótico β -lactâmico novamente estável contra os microrganismos sensíveis no início dos anos 1960, continuando a não ter atividade antibiótica contra os microrganismos que possuem, em seu mecanismo de resistência, a mudança dos sítios de ação da droga (PBP), impedindo a fixação da droga ao seu receptor, como é o caso de estafilococos MRSA, pneumococo e enterococos resistentes.

Em pacientes com infecções graves, talvez sua melhor utilização seja em infecções causadas pelo *Acinetobacter baumannii*.

Amoxicilina

Lançada nos anos 1970, a amoxicilina é derivada da ampicilina, com espectro e problemas relacionados à resistência antimicrobiana semelhantes, tornando-se diferente

somente no que diz respeito ao melhor perfil farmacocinético com relação a sua melhor absorção, produzindo níveis séricos mais elevados e mantendo concentrações inibitórias seguras por tempo mais prolongado (8 ou até 12, utilizando-se preparações solúveis). Pode ser utilizada com doses maiores (3 a 4g/dia em adultos e 100mg/kg/dia em crianças) para o tratamento de infecções respiratórias, principalmente recidivantes, com resistência intermediária às penicilinas.

Para o tratamento das infecções respiratórias (principalmente recidivantes), amoxicilina com clavulanato: disponível para uso venoso (500/100mg e 1g/200mg), comprimidos e suspensão oral. A amoxicilina com o ácido clavulânico têm aplicabilidade, principalmente, em infecções respiratórias causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Penicilinas de terceira geração

Carbenicilina-ticarcilina – ticarcilina + ácido clavulânico

O primeiro antibiótico com atividade contra *Pseudomonas* foi a carbenicilina, descoberta nos anos 1960 para uso exclusivamente venoso, em virtude de sua instabilidade em meio ácido, seguido da ticarcilina, no início dos anos 1970. Com o surgimento crescente de resistência dos bacilos Gram-negativos, deixaram de ser utilizadas na prática clínica. No Brasil, dispõe-se, atualmente, da ticarcilina ligada ao ácido clavulânico com atividade antipseudomonas, além de bacilos Gram-negativos produtores de β -lactamases convencionais (mediada por plasmídios, não de espectro ampliado). Sua padronização fica dependente de sua sensibilidade aos microrganismos hospitalares, comparada a outros antibióticos com mesmo espectro já disponíveis em sua unidade hospitalar.

Sua apresentação é em frasco-ampola, com 3g de ticarcilina e 100mg de ácido clavulânico para uso venoso, na dose de 200 a 300mg/kg/dia, fracionadas de 4/4h nos pacientes com sepse grave. Nas infecções consideradas graves, sem instabilidade hemodinâmica e/ou respiratória, o intervalo das doses pode ser reduzido para 6h.

Penicilina de quarta geração

A piperacilina, associada ao inibidor de β -lactamase tazobactam, é a única e mais utilizada penicilina semissintética para o tratamento de infecções graves por bacilos Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas*. Para uso exclusivamente venoso, em virtude de sua propriedade farmacodinâmica como antibiótico tempo-dependente, sua utilização em infusão contínua vem sendo prática interessante com o objetivo de se otimizar a eficácia terapêutica. Na forma convencional, utiliza-se a piperacilina em doses

de 200 a 300mg/kg/dia, fracionadas de 4/4h. Para a infusão contínua, deve-se fazer a dose inicial fracionada de ataque, com o início imediato da infusão com a dose total diária na solução de infusão.

Cefalosporinas

Descobertas por Giuseppe Brotzu, em 1945, na Itália, a partir do isolamento do fungo *Cephalosporium acremonium*, surgia um novo grande grupo de antibióticos pertencentes aos antibióticos β -lactâmicos.

O estudo dos pesquisadores com o fungo resultou na descoberta do ácido 7-aminocefalosporânico a partir da cefalosporina, no início dos anos 1960, e na produção industrial da cefalotina, primeira cefalosporina de primeira geração lançada para uso clínico (Fig. 24.10).

Assim como as penicilinas, inibem a síntese da parede celular da bactéria em crescimento, ligando-se às PBP, causando lise osmótica.

O uso das cefalosporinas tomou grandes proporções a partir do início dos anos 1980, quando as infecções hospitalares começaram, definitivamente, a representar grande ameaça a pacientes internados em UTI e imunodeprimidos, vulneráveis aos bacilos Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*, tornando-se os antibióticos mais prescritos nos hospitais em todo o mundo para o tratamento de infecções graves. Com a evolução na geração de cefalosporinas, houve aumento progressivo do espectro antimicrobiano contra esses bacilos, mas também, a partir do uso abusivo desse importante grupo de antibióticos, viu-se o crescente número de microrganismos “especializando-se” em se defender desses antimicrobianos, produzindo β -lactamases cada vez mais eficazes na inativação das cefalosporinas. Atualmente, as cefalosporinas representam o principal grupo de antibióticos indutores de β -lactamases junto com as penicilinas.

Precisa-se, portanto, conhecer a microbiota hospitalar para saber a verdadeira sensibilidade dos microrganismos patogênicos e, assim, prescrever com maior segurança e, com isso, utilizar antibioticoterapia apropriada para pacientes gravemente enfermos nas unidades hospitalares.

A ceftazidima, que foi produzida para tratamento das infecções por bacilos Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas*, não mais é droga segura para o tratamento empírico de infecções graves em pacientes internados nas UTI, principalmente naqueles com pneumonia associada à ventilação mecânica, em virtude da alta incidência de resistência de patógenos frequentemente implicados nessas infecções, por ser uma droga indutora da produção de β -lactamases, como acontece com o *Enterobacter* e a *Pseudomonas*.

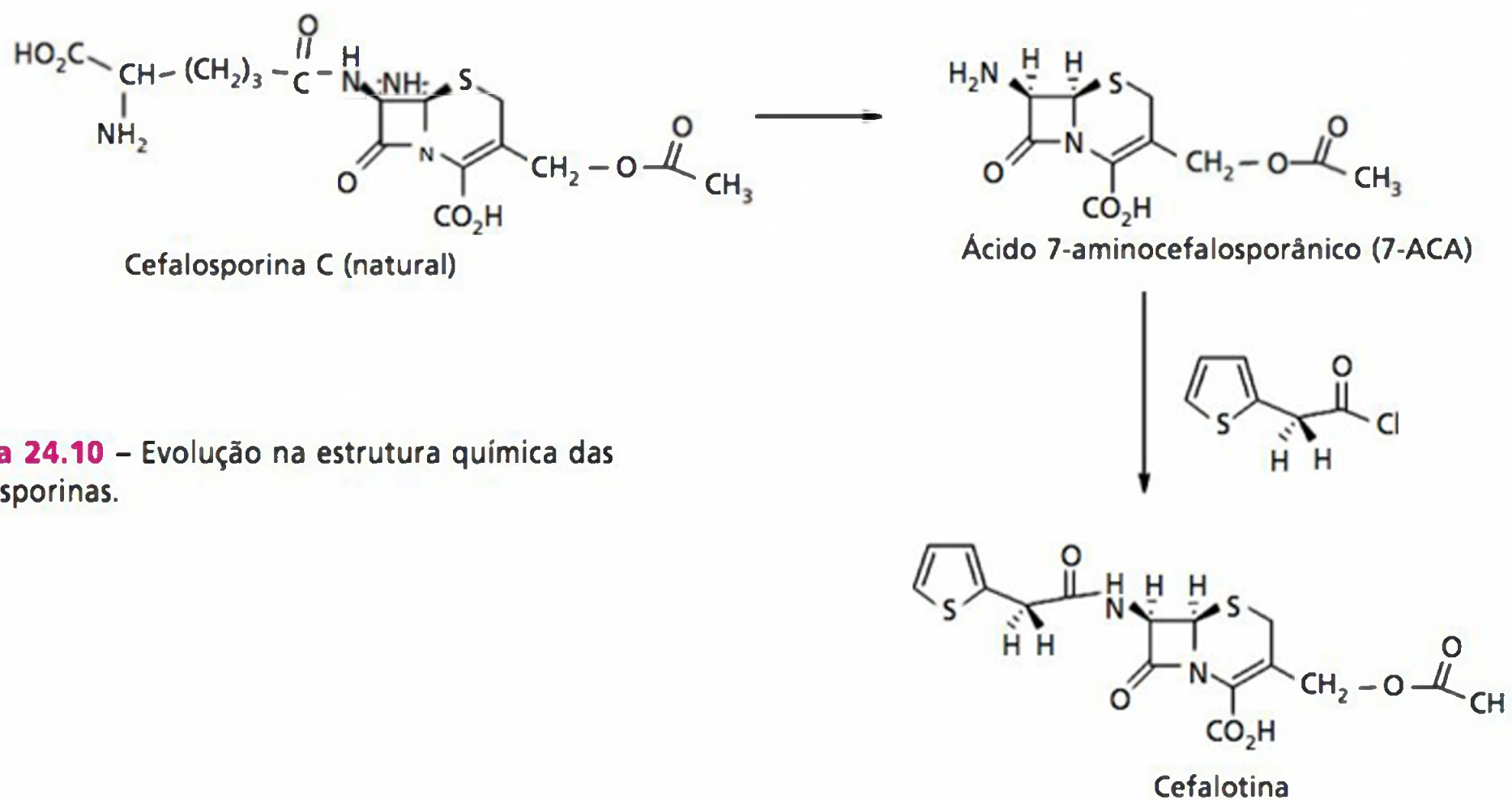


Figura 24.10 – Evolução na estrutura química das cefalosporinas.

No tratamento das infecções graves pelo *Staphylococcus aureus*, as cefalosporinas disponíveis no Brasil não são drogas utilizadas nessas infecções como primeira escolha, principalmente pelo risco cada vez maior de o microrganismo ser oxacilina-resistente. Os estreptococos do grupo A de Lancefield e o pneumococo continuam sensíveis às cefalosporinas, utilizadas principalmente no tratamento de infecções cutâneas graves (celulite) e meningite por pneumococo (somente as cefalosporinas de terceira geração).

As cefalosporinas não são utilizadas contra microrganismos intracelulares como a clamídia e a *Legionella*. Desse modo, por não apresentar parede celular, o micoplasma é naturalmente resistente às cefalosporinas.

As cefalosporinas não apresentam atividade antimicrobiana contra os germes anaeróbios do gênero bacterioides, com exceção da cefoxitina, que foi a primeira e única cefalosporina de segunda geração com esse espectro.

Com relação ao perfil farmacocinético das cefalosporinas, existe muita semelhança com as penicilinas, porém é importante ressaltar que, somente a partir da descoberta das cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona e cefotaxima), foi possível a sua utilização em infecções bacterianas do sistema nervoso central (SNC), tornando-se as drogas de escolha para o tratamento das meningites bacterianas comunitárias.

Com exceção da ceftriaxona, que apresenta excreção biliar, todas as outras cefalosporinas são excretadas por via renal. Na vigência de insuficiência renal, há necessidade de ajuste quando o *clearance* de creatinina cai abaixo de 50mL/min.

Principais cefalosporinas disponibilizadas para uso no Brasil

Cefalosporinas de primeira geração

A cefalotina foi a primeira cefalosporina lançada anos 1960 para uso venoso; porém, por apresentar melhor perfil farmacocinético (meia-vida mais longa), a cefazolina é a droga que deve ser utilizada para uso venoso, já que o espectro antimicrobiano é exatamente o mesmo da cefalotina.

Por não atravessarem a barreira hematoencefálica, não são utilizadas para o tratamento das infecções no SNC. Distribuem-se amplamente pelos outros líquidos e tecidos corporais e apresentam excreção renal. A cefazolina é muito utilizada para profilaxia em cirurgias em que os anaeróbios entéricos (bacterioides) não são prevalentes e infecções cutâneas de menor gravidade (pacientes com celulite sem sinais de disfunção orgânica na apresentação inicial) em que os estreptococos do grupo A são os principais responsáveis, seguidos dos estafilococos, prevalentes em usuários de drogas injetáveis e indivíduos que usam *piercing*.

Cefalosporinas de segunda geração

Cefoxitina

Primeira cefalosporina de segunda geração lançada no Brasil nos anos 1980 para uso venoso, na realidade pertence a outra classe de antibióticos pela presença de um radical metóxi no carbono 7, caracterizando uma cefamicina. Em razão, porém, da semelhança na estrutura química, é estudada com as cefalosporinas. Apesar de ter

como principal característica seu largo espectro de ação, sendo a única cefalosporina com atividade contra microrganismos anaeróbios, incluindo o grupo dos bacterioides, tem como propriedade adversa a indução de β -lactamases por bacilos Gram-negativos, como *Pseudomonas*, *Serratia* e *Enterobacter*. Essas β -lactamases induzidas têm origem cromossômica e resultam da liberação de genes repressores nessas bactérias, podendo ser ativas sobre outras cefalosporinas, como as de terceira geração. Por esse motivo, seu uso é muito restrito atualmente, ainda sendo utilizada como monoterapia nas infecções cirúrgicas abdominais comunitárias não complicadas, como a peritonite, com suas diversas etiologias (apendicite, diverticulite, etc.), e na profilaxia de cirurgias abdominais. A cefoxitina é utilizada na dose de 100 a 200mg/kg/dia, em intervalos de 6/6h.

Cefuroxima

Cefalosporina de largo espectro com maior estabilidade às β -lactamases, é disponibilizada para usos oral e venoso, com atividade antimicrobiana às infecções por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e enterobactérias, sendo opção terapêutica às pneumonias comunitárias ou hospitalares em indivíduos com menos de quatro dias de internação, infecções urinárias hospitalares e infecções de pele e tecido celular subcutâneo.

A cefuroxima é utilizada por via IV, na dose de 100mg/kg/dia, devendo ser fracionada em intervalos de 8/8h.

Cefalosporinas de terceira geração

As principais cefalosporinas de terceira geração utilizadas no Brasil são a cefotaxima e a ceftriaxona. Apresentam o mesmo espectro antimicrobiano; porém, com relação ao perfil farmacocinético, a ceftriaxona apresenta vantagens na sua utilização, por ter meia-vida prolongada, podendo ser utilizada em intervalos de 24 ou de 12/12h, dependendo da gravidade da infecção, e não haver necessidade de reajuste da dose em pacientes com insuficiência renal, por ter uma fração da dose administrada (30 a 40% dela) eliminada por via biliar.

São drogas com atividade antimicrobiana segura contra a maioria dos bacilos Gram-negativos, por serem resistentes às β -lactamases (não ESBL), com exceção da *Pseudomonas aeruginosa* e do *Acinetobacter baumannii*. Foram as primeiras cefalosporinas capacitadas a atravessar a barreira hematoencefálica de pacientes com infecções no SNC e atingir concentrações líquóricas seguras para o tratamento, tornando-se as drogas de escolha para a terapia das meningites bacterianas comunitárias e hospitalares de baixo risco para infecção por *Pseudomonas* e *Acinetobacter*, que são microrganismos resistentes.

Atingem níveis terapêuticos seguros na maioria dos outros líquidos e tecidos corporais, fazendo parte dos protocolos de tratamento das infecções respiratórias comunitárias e hospitalares (com menos de quatro dias de internação), incluindo as associadas a ventilação mecânica e de outros sítios orgânicos. A cefotaxima é utilizada por via IV, em doses que variam de 4 a 12g/dia, com intervalos de 4 ou de 6h; a ceftriaxona, na dose de 2 a 4g.

Lançada no Brasil nos anos 1980 como primeira cefalosporina com atividade contra a *Pseudomonas aeruginosa*, a ceftazidima vem se tornando de pouca utilidade para o tratamento dessas infecções, por ser indutora de β -lactamases; muitos hospitais terciários do Brasil já apresentam mais de 40% das cepas de *Pseudomonas* resistentes à ceftazidima, além de outros bacilos Gram-negativos, como o *Enterobacter*. Em muitos hospitais, já não faz parte da primeira linha antibiótica para terapia empírica de pacientes com infecções graves nos centros de tratamento intensivo.

A ceftazidima é administrada, em adultos, na dose de 1 a 2g, a cada 8 ou 12h, por via IV.

Cefalosporinas de quarta geração

A cefepima e a cefpiroma foram lançadas nos anos 1990 como cefalosporinas, apresentando excelente atividade contra os bacilos Gram-negativos, por apresentarem excelente estabilidade ante as β -lactamases de origem plasmidial e também por preservarem a atividade antimicrobiana contra os *Staphylococcus aureus*. Apresentam os mesmos perfis farmacocinético e farmacodinâmico das cefalosporinas de terceira geração, além de manterem atividade regular contra a *Pseudomonas*. Não apresentam atividade antimicrobiana contra *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* MRSA e *Enterococcus*. O uso clínico das cefalosporinas de quarta geração deve ficar restrito às infecções graves (Quadro 24.2), tanto comunitárias quanto hospitalares, principalmente a pacientes com alto risco para resistência às cefalosporinas de terceira geração.

A cefepima é utilizada habitualmente na dose de 1g, a cada 12h, por via venosa; porém, para pacientes com sepse grave e choque séptico, recomenda-se dobrar a dose para 4 ou 6g/dia, em intervalos de 12 ou 8h.

Apesar de duas metanálises recentes de estudos randomizados comparando a cefepima e outros β -lactâmicos mostrarem maior mortalidade com o seu uso em pacientes graves, o Food and Drug Administration (FDA) manteve as indicações da cefepima em paciente gravemente enfermos.

Quadro 24.2 – Uso clínico da cefepima

- Monoterapia:
 - Infecções graves por bacilos Gram-negativos
 - Infecções do SNC
 - Pneumonia comunitária grave
 - Pneumonia hospitalar com menos de quatro dias de internação
 - Infecções cutâneas graves
 - Infecções articulares e ósseas
 - Urosepse
- Associação com outros antibióticos:
 - Infecções intra-abdominais (associadas ao metronidazol)
 - Pneumonias hospitalares com mais de quatro dias de internação
 - Paciente leucopênico febril (associado a aminoglicosídeo)

Monobactâmicos

Na metade dos anos 1970, pesquisadores japoneses descobriram que microrganismos do gênero *Nocardia* produzem antibióticos β -lactâmicos formados por uma estrutura monocíclica (Fig. 24.11). Surgiu, assim, uma nova classe de antibióticos, denominados monobactâmicos.

Produzido em 1981, o aztreonam é um antibiótico utilizado somente nas infecções por microrganismos Gram-negativos, não sendo ativo contra microrganismos Gram-positivos e anaeróbios. Os monobactâmicos são estáveis somente ante as β -lactamases não de espectro ampliado, podendo ser utilizados para o tratamento das infecções por enterobactérias comunitárias, incluindo *E. coli* (não produtora de ESBL), *Klebsiella* (não produtora de ESBL), *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* e *Salmonella*. Também são sensíveis o *Haemophilus influenza* e as *Neisserias meningitidis* e *gonorrhoeae*. O aztreonam apresenta perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante às cefalosporinas de quarta geração, inibindo a síntese da parede celular bacteriana, ligando-se às PBPS (alta afinidade por PBP3), não tendo atividade antimicrobiana contra *Legionella*, *Mycoplasma* e clamídia. O *Enterobacter* costuma ser resistente.

Por serem drogas muito seguras com relação a efeitos adversos, foram, inicialmente, muito utilizadas no lugar dos aminoglicosídeos para tratamento das infecções por microrganismos Gram-negativos, por não serem nefro e ototóxicas. Nos últimos anos, porém, apesar de não serem drogas indutoras de β -lactamases, para o tratamento das infecções nosocomiais é necessário o conhecimento da sensibilidade da microbiota hospitalar para o uso empírico

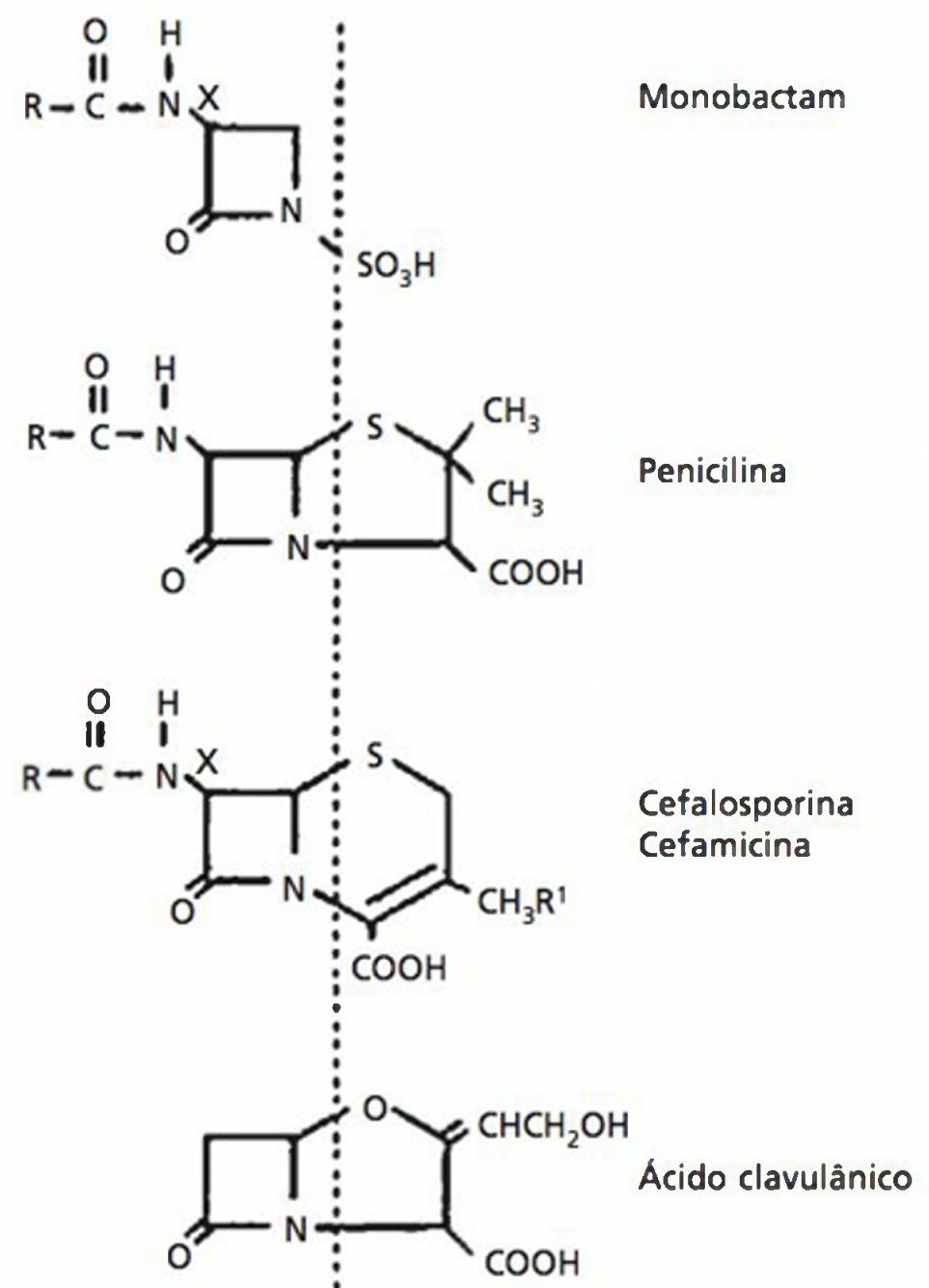


Figura 24.11 – Estrutura química do monobactâmico.

nas infecções graves, principalmente quando existe alto risco para infecções por *Pseudomonas* e *Enterobacter* que já se mostram resistentes ao monobactâmico. O FDA aprovou, em 2010, o uso do aztreonam em solução inalatória para pacientes com fibrose cística e infecção respiratória por *Pseudomonas aeruginosa*.

Na maioria das infecções sistêmicas, o aztreonam é administrado por via IV, na dose de 1g, a cada 8h. Nos pacientes com sepse grave ou choque séptico, a dose deve ser dobrada.

Aminoglicosídeos

Representam uma classe de antibióticos com excelente atividade contra bactérias Gram-negativas aeróbicas, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. Não têm ação antimicrobiana contra os microrganismos anaeróbios e, entre as bactérias Gram-positivas, somente têm atividade contra os microrganismos do gênero *Staphylococcus*.

Após atravessarem, por difusão passiva, as porinas da membrana externa do bacilo Gram-negativo, no citoplasma da célula bacteriana ligam-se à subunidade 30S ribossomal, inibindo a síntese proteica bacteriana. A resistência

aos aminoglicosídeos se dá, principalmente, por mediação cromossômica, diminuindo a afinidade da droga com o sítio de ligação ribossomal ou mutação cromossômica, afetando o gene transportador do aminoglicosídeo na célula bacteriana. A anaerobiose e o pH ácido também representam adversidade ao efeito terapêutico dos aminoglicosídeos.

São antibióticos com ação bactericida concentração-dependente, além de produzirem efeito pós-antibiótico prolongado (10h ou mais), não sendo afetada sua atividade antimicrobiana pelo tamanho do inóculo. A emergência de resistência durante o tratamento é um evento raro e são muito resistentes às β -lactamases.

O uso dos aminoglicosídeos em dose única diária tem eficácia similar ao regime de múltiplas doses, podendo, inclusive, retardar o início da nefrotoxicidade. As recomendações atuais não aconselham a manutenção da terapia com aminoglicosídeos por um período superior a cinco ou seis dias. Alguns fatores que limitam seu uso amplo em pacientes graves estão relacionados a perfil farmacocinético inferior comparado aos β -lactâmicos, não são absorvidos por via oral, não atravessam a barreira hematoencefálica e apresentam menor penetração tecidual (com exceção do rim) como o parênquima pulmonar; porém, sem dúvida nenhuma, a ototoxicidade, e principalmente a nefrotoxicidade, representará a maior limitação para o seu uso clínico. Os aminoglicosídeos acumulam-se no rim, com cerca de 85% da droga concentrando-se no córtex renal. No túbulo renal, se ligam a uma glicoproteína localizada na membrana basal, chamada de megalina, necessária para a interiorização da droga por pinocitose e acúmulo na célula renal. Quando atingem nível crítico no citosol da célula, o aminoglicosídeo ativa a apoptose, ocasionando a morte celular.

Não existe diferença significativa que possa influenciar a escolha entre os aminoglicosídeos utilizados na prática clínica no que diz respeito a maior ou menor toxicidade renal, porém alguns fatores de risco (Quadro 24.3) merecem a atenção na tomada de decisão para seu uso. Vários desses fatores estão presentes em pacientes com infecções graves por bacilos Gram-negativos, porém vale ressaltar que o uso de aminoglicosídeos em dose única diária, não mais que seis dias de tratamento, pode reduzir, de forma significativa, o risco de nefrotoxicidade.

A ototoxicidade com o uso dos aminoglicosídeos ocorre pela penetração da droga na endolinfa e nos tecidos coclear e vestibular do sistema auditivo. Uso prolongado do aminoglicosídeo (sete dias ou mais) e lesão renal prévia são os principais fatores de risco para o efeito adverso.

O bloqueio neuromuscular com o uso dos aminoglicosídeos é um evento raro.

Quadro 24.3 – Fatores de risco para nefrotoxicidade com uso de aminoglicosídeos

- Uso prolongado de aminoglicosídeos
- Idade avançada
- Uso concomitante de vancomicina
- Doença renal prévia
- Doença hepática prévia
- Choque

Uso clínico dos aminoglicosídeos (Tabela 24.2)

Não é recomendado o uso dos aminoglicosídeos como monoterapia em pacientes com infecções graves por bacilos Gram-negativos, por ser menos eficaz, sendo necessária a associação antibiótica, de preferência a um β -lactâmico ou a uma fluoroquinolona. Em contrapartida, a monoterapia com β -lactâmico de largo espectro em pacientes com infecções graves não se mostra inferior na maioria dos estudos que compararam sinergismo antibiótico, a não ser por um estudo recente⁶, que demonstrou que a terapia antibiótica combinada em pacientes com choque séptico decorrente de infecções por bacilos Gram-negativos apresentou menor mortalidade. Portanto, instabilidade hemodinâmica na evolução clínica de um paciente com infecção pode representar forte recomendação para a associação antibiótica.

A escolha do aminoglicosídeo deve se basear na sensibilidade *in vitro* dos germes, nos hospitais onde são utilizados. Apesar de a gentamicina ser o aminoglicosídeo mais ativo contra *Enterobacteriaceae* e a tobramicina, contra a *Pseudomonas*, a amicacina mantém atividade bactericida segura em muitas cepas de *Enterobacteriaceae* (mais de 80%) e também numa proporção considerável de cepas de *Pseudomonas* que adquiriram resistência à gentamicina e à tobramicina, devendo ser considerada, portanto, a droga inicial de escolha no tratamento da sepse grave em pacientes internados em unidades de emergência ou de terapia intensiva.

É prática comum o uso combinado do aminoglicosídeo com um antibiótico β -lactâmico em pacientes com bacteremia e endocardite estafilocócica, apesar de um estudo recente ter demonstrado aumento da incidência de nefrotoxicidade sem nenhum benefício clínico⁷.

No tratamento da pneumonia hospitalar por bacilos Gram-negativos, o uso do aminoglicosídeo associado a um antibiótico β -lactâmico não se mostra superior à monoterapia com β -lactâmico em pacientes estáveis hemodinamicamente; porém, em pacientes com sepse grave e choque séptico, essa associação pode trazer benefício.

O uso de terapia inalatória com aminoglicosídeos comparada a terapia venosa combinada com β-lactâmicos em pacientes com pneumonia associada a ventilação mecânica, vem sendo um novo alvo de atenção dos pesquisadores, pois, em alguns estudos, essa prática resultou numa melhor resolução dos sintomas clínicos (81% *versus* 31%) e cura microbiológica (77% *versus* 5%) sem nenhum dos pacientes submetidos a terapia inalatória terem apresentado disfunção renal quando comparados ao grupo que fez uso de terapia intravenosa com 31% de disfunção. Mais estudos controlados, com maior número de pacientes, serão necessários para melhor avaliação dessa nova modalidade terapêutica.

No tratamento das infecções intra-abdominais comunitárias e hospitalares, os aminoglicosídeos fizeram, durante muitos anos, parte dos esquemas terapêuticos em combinação com clindamicina, metronidazol e β-lactâmicos. Metanálises recentes mostraram menor eficácia comparada ao uso de β-lactâmicos para o combate aos bacilos Gram-negativos; porém, em pacientes com sepse grave e choque séptico, a adição de um aminoglicosídeo, principalmente nas peritonites hospitalares, parece ser racional.

O uso dos aminoglicosídeos no tratamento da urosepse apresenta eficácia equivalente à terapêutica com β-lactâmicos e fluoroquinolonas. Vale ressaltar que o uso não superior a seis dias de aminoglicosídeos torna menos provável a possibilidade de nefrotoxicidade. A elevada resistência dos bacilos Gram-negativos, incluindo a *E. coli*, produtora de β-lactamase de espectro ampliado, as cefalosporinas de terceira geração e as fluoroquinolonas, retorna aos aminoglicosídeos a condição de uma excelente opção terapêutica.

A estreptomicina tem como principal indicação a tuberculose pulmonar, quando há resistência à isoniazida e à rifampicina. Outra indicação como droga de primeira linha é a tularemia.

Ajuste do antimicrobiano na insuficiência renal (Tabela 24.3)

O *clearance* de creatinina é o parâmetro mais utilizado para o cálculo do ajuste da dose dos aminoglicosídeos.

Cálculo do *clearance* de creatinina estimado: *clearance* de creatinina (mL/min) = (140 idade) × (peso)/creatinina sérica × 72.

Se mulher, multiplicar o resultado por 0,85.

Fluoroquinolonas

Lançadas nos anos 1980 como antibióticos ideais para o tratamento das infecções comunitárias e hospitalares causadas por bactérias Gram-positivas e, principalmente, Gram-

Tabela 24.2 – Doses de aminoglicosídeos

Aminoglicosídeo	Dose
Amicacina	15 a 20mg/kg/dia, dose única IV em infusão de 30min
Gentamicina	5 a 7mg/kg/dia, dose única IV em infusão de 30min
Tobramicina	5 a 7mg/kg/dia, dose única IV em infusão de 30min
Netilmicina	3 a 7mg/kg/dia, dose única IV em infusão de 30min
Estreptomicina	1g/dia (adultos com menos de 60 anos), 750mg/dia (mais de 60 anos), IM Crianças: 20 a 30mg/kg (mais de 20kg), IM

Tabela 24.3 – Ajuste do antimicrobiano na insuficiência renal

Clearance creatinina (mL/min)	Gentamicina (dose 24h)	Amicacina (dose 24h)
> 50	3 – 5mg/kg	15mg/kg
30 – 50	2,5 – 3mg/kg	9 – 12mg/kg
10 – 30	1 – 1,5mg/kg	4 – 9mg/kg
< 10	0,5 – 1mg/kg	2 – 4mg/kg

negativas, representam, na atualidade, o principal exemplo de multirresistência e antibioticoterapia, por seu uso abusivo. Atualmente, seu uso é considerado um dos principais fatores de risco para infecção por *Clostridium difficile*, além da alta e preocupante incidência de resistência dos bacilos Gram-negativos em infecções nas UTI, com menos de 70% das cepas de *Pseudomonas*, *Proteus mirabilis* e até mesmo *Escherichia coli* sensíveis a esses antibióticos.

A introdução do radical flúor na fórmula da quinolona ampliou seu espectro de ação, a potência e melhorou o perfil PK/PD desse grupo de antibióticos, permitindo sua utilização em pacientes com infecções bacterianas graves, inclusive no ambiente hospitalar (Fig. 24.12).

No Brasil, as fluoroquinolonas mais utilizadas são o ciprofloxacino, o levofloxacino e o moxifloxacino (Tabela 24.4).

Mecanismo de ação

O cromossomo bacteriano encontra-se entrelaçado em espirais bem apertadas, ocupando espaço mínimo no interior da célula. A manutenção desse estado e a divisão, a reunião das novas cadeias e o enrolamento de um novo

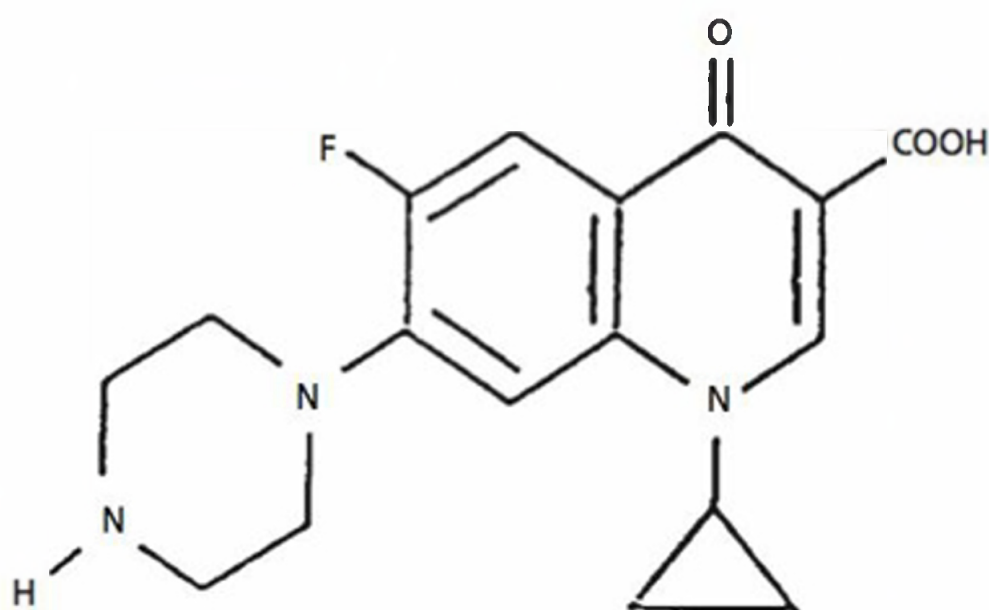


Figura. 24.12 – Estrutura química do ciprofloxacino.

DNA, ao ocorrer a replicação do cromossomo e a divisão celular, são mediados por enzimas intracelulares denominadas topoisomerases IV e II, também chamadas de DNA-girase. As quinolonas agem inibindo essas enzimas, fazendo que o DNA ocupe um espaço maior que o contido nos limites do corpo bacteriano, além da indução descontrolada de RNA mensageiro e de proteínas, levando ao efeito bactericida desse grupo de antibióticos.

Nos bacilos Gram-negativos, o principal alvo das quinolonas é a DNA-girase, ao passo que, nos *Staphylococcus* e *Streptococcus*, o local primário de ação é a topoisomerase IV. A resistência adquirida às quinolonas tem origem cromossômica com a modificação de DNA-girases, não sofrendo, assim, inibição das drogas. Outro mecanismo importante de resistência é o desenvolvimento de uma bomba de efluxo que retira o antibiótico do interior da célula bacteriana.

Com relação ao seu perfil PK/PD, as fluoroquinolonas são drogas concentração-dependentes, sendo a relação AUC:CIM o melhor fator preditor da atividade antibacteriana da droga. Ao otimizar a dose desses antibióticos, mais rápidas serão a taxa e a extensão de morte bacteriana, o que não ocorre com os antibióticos tempo-dependentes como os β -lactâmicos, que, excedendo o limiar de concentração da droga, não há modificação na taxa de morte celular bacteriana. Esse perfil farmacodinâmico

permite que, para o tratamento das infecções graves por bacilos Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas*, a maximização da dose traga maior segurança para o controle clínico da infecção.

Doses preconizadas para uso venoso pacientes com sepse grave e choque séptico:

- *Ciprofloxacino*: 400mg, de 8/8h.
- *Levofloxacino*: 750mg, em dose única diária.
- *Moxifloxacino*: 400mg, em dose única diária.

Aplicação clínica das fluoroquinolonas em pacientes críticos

No início do seu uso, nos anos 1980, os bacilos Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas*, eram quase 100% suscetíveis às fluoroquinolonas. Nos dias de hoje, em razão do abuso e do uso inapropriado (tratamento de infecção respiratória comunitária com ciprofloxacino), os índices de resistência para a *Pseudomonas* chegam a 50 a 60% em muitas UTI de hospitais terciários. Com relação aos outros bacilos Gram-negativos, é necessário conhecer a microbiota da UTI para haver segurança com o uso empírico desses antibióticos em pacientes com infecção grave. A utilização de doses maximizadas, baseadas no seu perfil PK/PD, pode aumentar a margem de resposta terapêutica nas infecções nosocomiais.

O arsenal terapêutico para o tratamento das infecções respiratórias comunitárias foi ampliado com o advento das quinolonas “respiratórias”, levofloxacino e moxifloxacino. Elas representam uma excelente opção terapêutica aos macrolídeos para as infecções por pneumococo e germes intracelulares como clamídia, micoplasma e *Legionella*; o ciprofloxacino não tem atividade contra as bactérias do gênero *Streptococcus*.

Apesar de ativo contra microrganismos anaeróbios, o moxifloxacino não é habitualmente utilizado para esse fim, em virtude de várias outras drogas estarem disponíveis com a mesma eficácia e menor custo para o tratamento dessas infecções.

Tabela 24.4 – Classificação das quinolonas por gerações

Primeira geração	Segunda geração	Terceira geração	Quarta geração
Ácido nalidíxico	Norfloxacino	Levofloxacino	Trovafloxacino*
	Pefloxacino	Moxifloxacino	Clinafloxacino*
	Ofloxacino		Sitafloxacino*
	Ciprofloxacino		

* Não disponíveis para uso clínico no Brasil.

Reações adversas com uso das fluoroquinolonas

Apesar de serem medicamentos com boa tolerância e com incidência baixa de efeitos colaterais (Quadro 24.4), várias quinolonas foram retiradas do mercado em decorrência de efeitos mais expressivos e específicos. No Brasil, o principal exemplo foi o gatifloxacino, em razão do surgimento de disglycemias. Outras drogas que deixaram de ser comercializadas nos Estados Unidos da América, em virtude de toxicidade cardiovascular (prolongamento do intervalo QT, *torsades*), foram o grepafloxacino e o esparfloxacino.

O emprego de quinolonas em doses terapêuticas não foi acompanhado de artropatias em crianças, como observado em animais jovens, assim como de prematuridade, aborto espontâneo e alterações teratogênicas em fetos. Dessa maneira, na atualidade podem ser utilizadas em gestantes e crianças com indicações precisas, quando não se dispõe de outro grupo farmacológico (resistência bacteriana), para o tratamento de infecções.

Macrolídeos e glicilciclinas

Macrolídeos

Introduzidos nos anos 1950, sendo a eritromicina seu primeiro representante, os macrolídeos representam uma importante classe de antibióticos para o tratamento de infecções por germes Gram-positivos e microrganismos intracelulares, além de serem a primeira escolha terapêutica para os pacientes alérgicos aos β -lactâmicos.

Quadro 24.4 – Principais reações adversas das fluoroquinolonas

- SNC:
 - Cefaleia
 - Tonteira
 - Insônia
 - Pesadelos
 - Paranoia
 - Convulsões
- Neuropatia periférica
- Reações alérgicas
- Disglycemias
- Alterações do paladar
- Nefrite intersticial
- Síndrome hemolítico-urêmica
- Infecção por *Clostridium difficile*
- Hepatotoxicidade

A partir da eritromicina, novos compostos com melhores perfis farmacocinético e farmacodinâmico foram sintetizados, permitindo sua utilização em pacientes com infecção grave, como é o caso da azitromicina (azalídeo) e da claritromicina, única disponível para uso venoso.

São antibióticos classificados como bacteriostáticos, inibindo a síntese proteica bacteriana, ligando-se à subunidade ribossomal 50S. De acordo com o seu perfil farmacodinâmico, a claritromicina é vista pela maioria dos pesquisadores como um antibiótico tempo-dependente, diferente da azitromicina, que tem sua melhor eficácia terapêutica correlacionada com a relação AUC:CIM. Os principais mecanismos de resistência a esses antibióticos devem-se à alteração do sítio de ligação na unidade ribossomal ou ao desenvolvimento de bomba de efluxo por parte do microrganismo patogênico. Apesar do relato de desenvolvimento de resistência do pneumococo à claritromicina, o insucesso terapêutico não é observado em estudos clínicos com o uso desse medicamento em infecções respiratórias.

São drogas lipofílicas, com excelente penetração nos líquidos e tecidos orgânicos, sendo o trato respiratório o principal alvo terapêutico desses antibióticos.

A Sociedade Brasileira de Pneumologia recomenda o uso da claritromicina para o tratamento empírico das infecções respiratórias graves adquiridas na comunidade, em virtude de sua atividade contra microrganismos intracelulares, responsáveis pelas formas atípicas mais comuns de pneumonia (*Mycoplasma*, *Chlamydia*), e pneumococo, associada a um antibiótico β -lactâmico.

O uso da claritromicina, associada ao etambutol e à fluoroquinolona, modificou o prognóstico dos pacientes com AIDS e infecção pelo *Mycobacterium avium*, possibilitando a sobrevida de alguns pacientes que, antes, apresentavam prognóstico muito reservado.

A azitromicina representa o protótipo dos azalídeos, sendo disponibilizada para uso oral com perfil farmacodinâmico e indicações semelhantes à claritromicina.

A claritromicina é recomendada a adultos, na dose de 500mg, de 12/12h, e a crianças, na dose de 15mg/kg/dia, fracionada a cada 12h.

A azitromicina é usada na dose de 500mg no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 250mg/dia, durante cinco dias.

Glicilciclinas

A partir de modificações químicas da minociclina (tetraciclina de segunda geração), mantendo-se o núcleo cíclico das tetraciclinas, foi possível o desenvolvimento de um novo antibiótico pertencente ao grupo das glicilciclinas, denominado tigeciclina. Esse antibiótico mantém o mesmo

espectro de ação das tetraciclinas; porém, com a vantagem de apresentar atividade antimicrobiana contra germes Gram-positivos e Gram-negativos que eram resistentes às tetraciclinas convencionais por meio da bomba de efluxo e de alteração ribossomal. Age inibindo a síntese proteica, ligando-se à subunidade 30S do cromossomo bacteriano, impedindo a fixação do RNA de transporte. Em particular, chama-se a atenção para sua atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* MRSA, *Enterococcus* resistentes à vancomicina, enterobactérias, incluindo as produtoras de β -lactamases de espectro ampliado, e microrganismos anaeróbios, incluindo o *Bacterioides fragilis*. A droga mantém a atividade das tetraciclinas contra microrganismos intracelulares *Chlamydia*, *Mycoplasma* e *Ureaplasma*.

A tigeciclina é indicada como monoterapia no tratamento das infecções graves de pele e tecido celular subcutâneo e infecções intra-abdominais complicadas. Seu uso em infecção respiratória, principalmente em pneumonia associada a ventilação mecânica, não foi aprovado pelo FDA, que, inclusive em 2010, chamou a atenção para o aumento do risco de mortalidade com a sua utilização⁸. A causa do excesso de mortes parece estar relacionada à progressão da infecção em pacientes tratados com tigeciclina. Esta é pouco metabolizada, sendo eliminada praticamente como droga ativa, sendo 60% pela bile e 40% pela urina, não havendo necessidade de ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. É administrada por via venosa, na dose inicial de 100mg, e, em seguida, 50mg, de 12/12h.

FARMACOLOGIA APLICADA À TERAPIA CONTRA MICRORGANISMOS ANAERÓBIOS

Os anaeróbios representam a principal população bacteriana de nossa microbiota, estando relacionados à maioria das infecções nos seres humanos. Os microrganismos com importância patogênica (Tabela 24.5) são aqueles que estão em grande número no sítio de infecção e apresentam maior virulência ou resistência antimicrobiana. A virulência se dá por inflamação, necrose e produção de toxinas. A produção de toxina é o principal fator de virulência dos anaeróbios do gênero *Clostridium*. Supurações, formação de abscessos e destruição de tecidos são características das infecções por microrganismos anaeróbios. O sinergismo representa um importante mecanismo patogênico nessas infecções, principalmente no contexto de infecções mistas, uma vez que as bactérias aeróbicas ajudam a criar

um ambiente ideal para a proliferação e a virulência dos anaeróbios, representando um perfil polimicrobiano característico de muitas infecções nos seres humanos.

As drogas utilizadas no tratamento das infecções anaeróbicas podem ser classificadas como estritas (metronidazol) ou polimicrobianas (clindamicina, cefoxitina, cloranfenicol, carbapenêmicos e glicilciclinas). O sítio de infecção (Tabela 24.6) e a natureza comunitária ou hospitalar serão decisivos para a escolha antibiótica, já que alguns antibióticos de largo espectro podem ser utilizados como monoterapia (carbapenêmicos e tigeciclina) em alguns sítios de infecções, como as intra-abdominais complicadas. O metronidazol está presente em muitos esquemas terapêuticos para o tratamento dessas infecções, porém não tem atividade contra outros microrganismos além dos anaeróbios, sendo necessária a associação antibiótica.

PRINCIPAIS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES POR GERMES ANAERÓBIOS

Vários antibióticos são usados para o tratamento de infecções por microrganismos anaeróbios. Assim, será discutido o uso da clindamicina e do metronidazol, que ainda não foram estudados neste capítulo.

Clindamicina

É uma lincosamida, produzida a partir da lincomicina, com melhores perfis farmacocinético e farmacodinâmico que a primeira, sendo utilizada inicialmente na prática clínica contra as infecções estafilocócicas, sendo posteriormente reconhecida como um potente agente anaeróbico, além da atividade contra protozoários, principalmente do gênero *Plasmodium* e *Toxoplasma*.

A clindamicina, dose de 20mg/kg/dia, associada ao arteméter (IM) ou artesunato, representa o esquema terapêutico recomendado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da malária grave por *Falciparum*. Em gestantes no primeiro trimestre, a quinina substitui os derivados da artemisinina.

Contra os microrganismos anaeróbios, age inibindo a síntese proteica bacteriana, ligando-se à subunidade ribossomal 50S, possivelmente interferindo na reação de transpeptidação ribossomal. Considerada um antibiótico bacteriostático, tem como principal mecanismo de resistência a alteração do sítio de ação na bactéria.

A diarreia induzida pelo seu uso – a incidência podendo chegar a 20% –, incluindo a colite pseudomembra-

Tabela 24.5 – Bactérias anaeróbias com importância etiológica

Bacilos Gram-positivos	Cocos Gram-positivos	Bacilos Gram-negativos	Cocos Gram-negativos
<i>Clostridium tetani</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>Veillonella</i>
<i>Clostridium botulinum</i>	<i>Peptococcus</i>	<i>Prevotella</i>	
<i>Clostridium peticum</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Fusobacterium</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>			
<i>Clostridium difficile</i>			

Tabela 24.6 – Principais microrganismos anaeróbios relacionados a infecções em humanos

Sítio de infecção	Síndrome clínica	Microrganismo
Cabeça e pescoço	Sinusite	<i>Peptococcus</i>
	Otite	<i>Fusobacterium</i>
	Mastoidite	<i>Prevotella</i>
	Infecções periodontais	
SNC	Abscesso cerebral	<i>Peptococcus</i>
	Empiema	<i>Fusobacterium</i>
	Abscesso epidural	<i>Prevotella</i>
		<i>Actinomyces</i>
Trato respiratório	Abscesso pulmonar	<i>Peptococcus</i>
	Empiema	<i>Fusobacterium</i>
		<i>Prevotella</i>
		<i>Clostridium</i>
Abdominal	Apendicite	<i>Peptococcus</i>
	Peritonite	<i>Fusobacterium</i>
	Abscesso intra-abdominal	<i>Clostridium</i>
	Abscesso hepático	<i>Bacterioides</i>
Trato genital feminino	Endometrite	<i>Peptococcus</i>
	Aborto séptico	<i>Prevotella</i>
		<i>Actinomyces</i>
		<i>Clostridium</i>
Pele e tecido subcutâneo	Gangrena gasosa	<i>Peptococcus</i>
	Fasciite necrotizante	<i>Fusobacterium</i>
	Celulite	<i>Clostridium</i>
	Úlcera de decúbito	
Tóxica	Botulismo	<i>Clostridium</i>
	Tétano	
	Colite membranosa	

nosa pelo *Clostridium difficile*, e o surgimento de novas drogas com atividade contra os anaeróbios fizeram que ela deixasse de ser a droga de primeira linha nessas infecções, porém continua sendo uma excelente opção terapêutica, principalmente em pacientes alérgicos aos β -lactâmicos (cefoxitina, carbapenêmicos). É indicada para infecções polimicrobianas intra-abdominais e pélvicas associadas a drogas ativas contra enterobactérias (β -lactâmicos e aminoglicosídeos). Na síndrome dos choques tóxicos estafilocócico e estreptocócico, representa uma

indicação interessante, por inibir a síntese das toxinas em nível ribossomal dessas bactérias. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, ao usar, pela primeira vez, no início do ano de 2011, as recomendações para o tratamento das infecções por *Staphylococcus aureus* MRSA comunitário, incluiu a clindamicina para o tratamento das infecções de pele e tecido celular subcutâneo, considerando a mesma eficácia quando comparada às tetraciclina de segunda geração (doxiciclina e minociclina), ao sulfametoxazol-trimetoprima e à linezolida.

Disponibilizada para usos oral e venoso na dose de 600 a 900mg, a cada 8h. Na encefalite toxoplásmica e na pneumonia por *Pneumocystis*, deve-se utilizar a maior dose.

Metronidazol

É um derivado nitroimidazólico sintetizado no final dos anos 1950, inicialmente para o tratamento de infecções por protozoários: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* e *Trichomonas vaginalis*. Em uma carta ao editor, publicada pela revista Lancet, em 1962, Shin mostrou que uma paciente com infecção por *Trichomonas* e gengivite ulcerativa apresentou “dupla cura” com o seu uso, tornando-se, a partir dessa observação, um excelente antibiótico contra microrganismos anaeróbios.

O metronidazol entra de forma passiva na célula bacteriana e é ativado por um processo de redução intracelular, inibindo a replicação e inativando o DNA bacteriano, impedindo, assim, a síntese enzimática do microrganismo.

Apresenta bom perfil farmacocinético, com distribuição e penetração teciduais excelentes, incluindo o SNC, sendo excretado, principalmente, por via renal, não havendo necessidade de ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. Se houver falência hepática concomitante, a redução de 50% da dose é recomendada. O metronidazol está principalmente indicado nas infecções intra-abdominais consequentes a peritonite e pelviperitonite, abscessos hepáticos bacteriano e amebiano, fasciites necrotizantes e mionecrose e infecções do SNC (abscesso cerebral), associado a β -lactâmicos.

A dose recomendada para essas situações, em adultos, é de 1g como dose inicial, seguida de 500mg, de 8/8 ou de 6/6h, por via IV.

No tratamento da diarreia e da colite pseudomembranosa, o metronidazol e a vancomicina apresentavam eficácia semelhante até o início do século; porém, a partir do ano 2000, uma revisão de estudos controlados começou a evidenciar maior resistência bacteriana com o uso do metronidazol comparado ao da vancomicina, fazendo que a vancomicina fosse considerada a droga de escolha para os casos graves de colite por *Clostridium difficile*. Para os casos não complicados, o metronidazol continua sendo a droga inicial de escolha na dose de 250mg, de 6/6h, durante dez dias. O metronidazol é habitualmente bem tolerado, com eventos adversos de importância clínica considerados raros. Alguns pacientes relatam queixas abdominais brandas e sensação de gosto metálico na boca, além de haver a possibilidade de ocorrer o efeito semelhante ao dissulfiram (Antabuse), quando usado concomitante com a ingestão de álcool.

FARMACOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR GERMES MULTIRRESISTENTES

Existem vários fatores associados à crise global de resistência antibiótica (Quadro 24.5), mas, sem dúvida nenhuma, ela ocorre, principalmente, em virtude do dano colateral decorrente do uso abusivo, inapropriado e prolongado dos antimicrobianos. A indústria farmacêutica, na última década, não trouxe muitas opções terapêuticas atualizadas para o combate aos novos germes multirresistentes, principalmente bactérias Gram-negativas hospitalares, que representam importante causa de maior morbidade e mortalidade de pacientes internados nos centros de tratamento intensivo de todo o mundo.

Quem são os germes multirresistentes?

A partir do surgimento do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina no início dos anos 1960, vários microrganismos (Tabela 24.7), principalmente os hospitalares, vêm se tornando resistentes à maioria dos antibióticos disponíveis para o tratamento de pacientes graves. Um dos relatos mais recentes de multirresistência traz a *Klebsiella pneumoniae* como produtora de uma temida nova β -lactamase (New Delhi metalo- β -lactamase – NDM1) resistente a todos os antibióticos disponíveis, com exceção da colistina, que hoje já está codificada geneticamente por transmissão por plasmídios em algumas cepas de outros microrganismos Gram-negativos como *E. coli*, *Enterobacter* e a *Morganella morganii*.

Os bacilos Gram-negativos são considerados multirresistentes quando são produtores de β -lactamases de espectro ampliado (*E. coli* e *Klebsiella*), resistentes, ao

Quadro 24.5 – Fatores de risco para patógenos multirresistentes

- Uso de antibióticos nos últimos três meses
- Internação nos últimos três meses
- Pacientes hospitalizados por mais de quatro dias
- Ventilação mecânica por mais de seis dias
- Pacientes imunodeprimidos e terapia imunossupressora
- Comissão de infecção hospitalar ineficiente
- Alta prevalência de germes multirresistentes na UTI

Tabela 24.7 – Principais microrganismos multirresistentes

Gram-positivos	Gram-negativos
<i>S. aureus</i> MRSA	<i>E. coli</i> (ESBL)
<i>S. epidermidis</i>	<i>Enterobacter</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Pseudomonas</i>
	<i>Acinetobacter</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

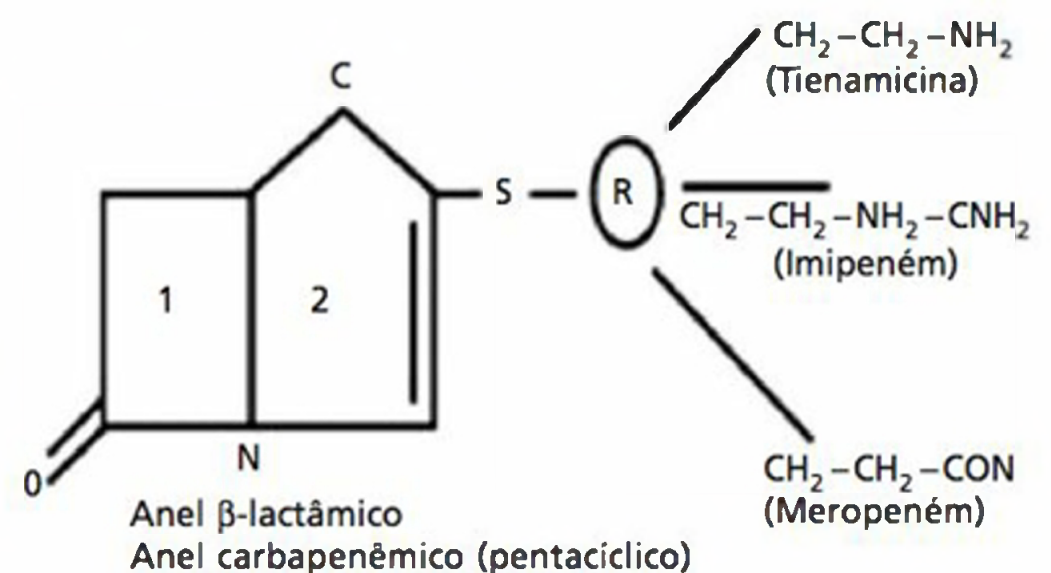
mesmo tempo, aos β -lactâmicos e aminoglicosídeos ou às quinolonas (*Enterobacter*, *Proteus*), bem como aos carbapenêmicos (*Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Klebsiella*). Os cocos Gram-positivos são resistentes à oxacilina (*S. aureus*) ou à vancomicina (enterococos).

PRINCIPAIS ANTIBIÓTICOS DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR GERMES MULTIRRESISTENTES

Carbapenêmicos

Descobertos no final dos anos 1970, constituem a principal arma para o tratamento das infecções graves causadas por bacilos Gram-negativos. Sua atividade *in vitro* excede a maioria dos antibióticos β -lactâmicos disponíveis, apresentando atividade segura contra microrganismos anaeróbios e germes Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter*. As bactérias Gram-positivas são sensíveis, com exceção dos *Staphylococcus aureus* MRSA e do *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente. São antibióticos com estrutura similar aos β -lactâmicos, diferenciando-se pela substituição do carbono pelo enxofre (S) na posição 1 (Fig. 24.13). O termo carbapeném refere-se exatamente a essa troca.

A tienamicina foi o primeiro carbapenêmico estudado; porém, em virtude de sua instabilidade química, foi desenvolvido um derivado que mostrou melhor estabilidade, conhecido como imipeném, primeiro carbapenêmico disponível para uso clínico no Brasil, que necessita da cilastatina para resistir à hidrólise enzimática mediada por uma dispeptidase renal (desidropeptidase I), produzida no túbulo proximal. Os carbapenêmicos agem da mesma forma que os β -lactâmicos, inibindo a síntese da parede celular bacteriana, unindo-se a todas as proteínas ligadores de penicilinas (PBP 1, 2 e 3). São antibióticos resis-

**Figura 24.13** – Estrutura química dos carbapenêmicos.

tentes à maioria das β -lactamases produzidas pelos bacilos Gram-negativos, incluindo as β -lactamases de espectro ampliado. Até o surgimento das carbapenemases, eram drogas seguras para o tratamento de quase todos os microrganismos Gram-negativos, responsáveis por infecções graves nos seres humanos, com exceção da *Stenotrophomonas maltophilia* e da *Pseudomonas cepacia*.

São drogas com excelentes perfis farmacocinético e farmacodinâmico, utilizadas exclusivamente pela via IV. Distribuem-se amplamente pelos líquidos e tecidos orgânicos, incluindo o SNC. São excretadas pela via renal, havendo necessidade de reajuste da dose dos antibióticos na vigência de oligúria e anúria. São antibióticos com perfil PK/PD tempo-dependente, não apresentando efeito pós-antibiótico. As reações adversas são infrequentes, semelhantes às dos outros antibióticos β -lactâmicos.

O imipeném está relacionado a alteração do nível de consciência e convulsões em pacientes com doenças neurológicas e com insuficiência renal.

O meropeném foi o segundo carbapenêmico disponível para uso clínico, diferenciando-se basicamente do imipeném, por não sofrer hidrólise enzimática no túbulo renal proximal, não necessitando, portanto, da cilastatina na sua formulação. O espectro de ação é o mesmo, também sendo ativo contra *Listeria monocytogenes*, podendo ser útil no tratamento das meningites por essa bactéria.

O imipeném e o meropeném continuam sendo os antibióticos mais importantes para o tratamento de infecções graves em pacientes hospitalizados. Devem ser utilizados de forma criteriosa como monoterapia nas infecções pulmonares, urinárias, ósseas, intra-abdominais, ginecológicas e do SNC. Em pacientes com alto risco de infecções por *Pseudomonas* e, principalmente, com instabilidade (sepse grave e choque séptico), a é indicada a associação antibiótica com aminoglicosídeos ou quinolonas, devendo ser considerado o perfil da microbiota hospitalar.

Habitualmente, em adultos, a dose do imipeném é de 500mg, por via venosa, a cada 6h. O meropeném deve ser utilizado na dose de 500mg a 1g, a cada 8h, podendo fazer infusão contínua de 3h a cada dose para se obter a melhor resposta terapêutica otimizada, em virtude do seu perfil farmacodinâmico, como descrito neste capítulo.

O ertapeném apresenta espectro de ação inferior ao imipeném e ao meropeném, não apresentando atividade contra a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter*. Como vantagem, pode ser utilizado em dose única parenteral diária de 1g, em virtude de apresentar meia-vida sérica prolongada. Essa droga pode ser utilizada naquelas indicações do imipeném e do meropeném em que não há risco para infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter*.

O doripeném é o mais novo carbapenêmico lançado nos Estados Unidos da América em 2007, sendo aprovado pelo FDA para infecções intra-abdominais e urinárias. Apresenta espectro de ação semelhante ao imipeném-cilastatina e meropeném contra microrganismos Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios, sendo a droga com maior atividade contra a *Pseudomonas aeruginosa* e atividade bactericida semelhante contra o *Acinetobacter*.

Não tem atividade antimicrobiana contra *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Staphylococcus aureus* MRSA e *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente.

Apresenta estabilidade e resistência às β -lactamases AMPc e de espectro ampliado. Um estudo francês, conduzido por Chastre, mostrou a não inferioridade do doripeném ao imipenem no tratamento de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica. Como o mais novo membro da família dos carbapenêmicos, o uso do doripeném espelha-se ao meropeném para o tratamento de infecções graves.

Cefalosporinas de quinta geração

Ceftobiprol

Cefalosporina com grande afinidade pela PBP-2a (PBP alterada pelo gene *mecA*, responsável pela resistência do *S. aureus* aos β -lactâmicos), tornando-se a primeira cefalosporina com atividade contra o *S. aureus* MRSA. Além disso, também apresenta excelente afinidade pela PBP-2x dos *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina e PBP-3 da *pseudomonas aeruginosa*.

A atividade bactericida (*in vitro*) dessa nova cefalosporina, portanto, é maior quando comparada às cefalosporinas de terceira e quarta gerações, em virtude de sua atividade contra *S. aureus* MRSA. A atividade *in vitro* do ceftobiprol contra bacilos Gram-negativos não fermenta-

dores, como a *Pseudomonas aeruginosa*, é semelhante a outros β -lactâmicos com atividade contra esse microrganismo (ceftazidima, cefepima, piperacilina), carbapenêmicos e aminoglicosídeos.

Não tem atividade antimicrobiana contra *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, bacilos Gram-negativos produtores de β -lactamases de espectro ampliado e carbapenemases. Mais estudos são necessários para avaliar sua eficácia contra a *Pseudomonas aeruginosa*.

A dose recomendada do ceftobiprol, na vigência de função renal normal, é de 500mg em infusão de 30min a 2h, com intervalos de 12 ou de 8h. Foi aprovado para uso clínico no Canadá, na Suíça, na Rússia, na Ucrânia e em Hong-Kong.

Ceftarolina

Aprovada em 2010 pelo FDA nos Estados Unidos da América, essa nova cefalosporina foi inicialmente recomendada para o tratamento de pneumonias comunitárias e infecções cutâneas graves, incluindo aquelas causadas por *S. aureus* MRSA, em virtude de sua alta afinidade pela PBP-2a. Sua atividade contra bacilos Gram-negativos assemelha-se à ceftriaxona, não tendo atividade contra bacilos produtores de β -lactamases de espectro ampliado (*E. coli* e *Klebsiella*), além de não apresentar atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* e *Stenotrophomonas*.

Em pacientes com função renal normal, a dose recomendada é de 600mg em infusão intravenosa de 1h, em intervalos de 12/12h.

Assim como o ceftobiprol, estudos clínicos futuros determinarão seu verdadeiro lugar no tratamento de infecções como pneumonia, bacteremia, endocardite e infecções ósseas e cutâneas.

Glico e lipopeptídeos

Vancomicina

Por longos anos, a vancomicina manteve-se como a droga de primeira linha para o tratamento das infecções causadas por bactérias Gram-positivas resistentes aos antibióticos β -lactâmicos; porém, com o surgimento de *Enterococcus* resistentes, resistência intermediária dos *S. aureus* MRSA e novas drogas bactericidas com melhores perfis farmacocinético e farmacodinâmico, ela continua sendo utilizada contra esses microrganismos somente pelo fato de ser de baixo custo. Para o tratamento das infecções por *Clostridium difficile*, a vancomicina é a droga de escolha para o tratamento das formas graves dessa infecção.

O mecanismo de ação da vancomicina é semelhante ao dos β -lactâmicos, inibindo o segundo estágio da síntese do peptídeoglicano da parede celular, não havendo reação cruzada nem competição com os sítios de ação com os β -lactâmicos, porque estes agem no terceiro estágio da biossíntese da parede celular.

O parâmetro PK/PD que melhor se correlaciona com sua atividade bactericida é a relação AUC:CIM. Apesar de ter boa distribuição na maioria dos tecidos, sua penetração no tecido pulmonar, na bile e no liquor (exceto quando a meninge esteja inflamada) é pobre, e 100% de sua excreção se dá por filtração glomerular pela via renal.

O uso abusivo da vancomicina a partir dos anos 1980 representa um dos principais fatores associados (Quadro 24.6) à resistência dos enterococos (VRE), assim como da resistência intermediária do *S. aureus* (GISA) descrita pela primeira vez no Japão, em 1996.

Sua atividade contra as bactérias do gênero *Staphylococcus* continua segura; porém, contra os *Enterococcus*, com o seu uso abusivo, houve aumento da resistência desses microrganismos nos últimos anos. É a droga de escolha para o tratamento das infecções graves causadas pelo *Clostridium difficile*.

As principais reações adversas com o uso da vancomicina estão relacionadas à velocidade de infusão, como a síndrome do homem vermelho, decorrente de descarga histamínica. Os principais sintomas são prurido, eritema, rubor facial, angioedema e, ocasionalmente, hipotensão. A ototoxicidade e a nefrotoxicidade representam os principais efeitos adversos relacionados ao nível sérico. O alto índice desses efeitos adversos é visto, principalmente, com o uso de 4g ou mais de vancomicina ou quando associada a aminoglicosídeos.

A vancomicina continua sendo uma droga muito utilizada para o tratamento de bacteremia, endocardite, pneumonia, celulite e osteomielite, causadas pelos *Staphylococcus* coagulases positivo (*aureus*) e negativo (*epidermidis*) resistentes à oxacilina.

Quadro 24.6 – Fatores associados à emergência de enterococos resistentes aos glicopeptídeos

- Uso recente de vancomicina
- Colonização do trato gastrointestinal pelos enterococos resistentes aos glicopeptídeos
- Tempo de internação hospitalar
- Pacientes internados na UTI
- Uso de cateter, ventilador mecânico, hemodiálise
- Cirurgia abdominal
- Hospitais de grande porte
- Uso prévio de antibióticos contra germes anaeróbios

No tratamento da enterocolite por *Clostridium difficile*, o uso oral deve ficar reservado para os casos graves (sepse grave) dessa infecção, ficando o metronidazol para o tratamento das infecções leves e moderadas.

Apesar da prática comum de prescrever a vancomicina na dose de 1g a cada 12h em pacientes com função renal normal, deve-se, para otimizar sua utilização, calcular a dose de acordo com o peso do paciente (15mg/kg). Em pacientes geriátricos, a dose de 1g, a cada 24h, pode ser suficiente. Para as infecções que acometem o SNC, recomenda-se a dose de 15mg/kg, a cada 6h.

Teicoplanina

Apresenta o mesmo espectro de ação da vancomicina, mostrando os mesmos problemas de resistência da vancomicina. Sua única vantagem está relacionada ao melhor perfil farmacocinético, apresentando meia-vida mais longa. Sua excreção se dá por via renal, devendo haver reajuste de dose na presença de insuficiência renal (ver Quadro 24.3).

Apresenta as mesmas indicações terapêuticas da vancomicina. A dose habitual, para adultos, é de 400mg, de 12/12h. Para crianças abaixo de 12 anos, a dose preconizada é de 10mg/kg de peso a cada 12h.

Apresenta boa tolerância, com ocorrência dos efeitos adversos em menos de 5% dos pacientes. Exibe menor potencial de nefro e ototoxicidade comparada à vancomicina, não sendo indicada para o tratamento de infecções em gestantes.

Daptomicina

Lançada para uso clínico em 2003, foi o primeiro lipopeptídeo lançado no Brasil, com espectro de ação semelhante aos glicopeptídeos, porém com atividade bactericida segura contra os enterococos resistentes à vancomicina e à teicoplanina. É considerado o antibiótico com maior atividade bactericida contra os germes Gram-positivos resistentes (*Staphylococcus coagulase* positivo, negativo e *Enterococcus*).

Disponibilizada para uso exclusivamente venoso em dose única diária. É um antibiótico concentração-dependente, e seu mecanismo de ação está relacionado a sua ligação à membrana citoplasmática da célula bacteriana, promovendo efluxo de íons potássio e despolarização da membrana celular, inibindo a síntese de proteínas, DNA, RNA dentro da célula, levando à morte celular rápida sem lise bacteriana.

Está aprovada para uso clínico em infecções graves da pele e tecido celular subcutâneo causadas por *Staphylococcus aureus* MRSA, *Enterococcus faecalis* (incluindo VRE), *Streptococcus* sp., na dose de 4mg/kg/dia em dose

única. Nas infecções da corrente sanguínea, incluindo endocardite bacteriana de coração direito, a dose inicial deve ser de 6mg/kg/dia. Não está indicada para as infecções do parênquima pulmonar, por ser inativada pelo surfactante.

Os dois principais efeitos adversos da daptomicina são a elevação dos níveis séricos de CPK e miopatia, que regredem com a interrupção do uso da droga.

Em pacientes com insuficiência renal, deverá haver ajuste de dose quando o *clearance* de creatinina for inferior a 30mL/min (ver Quadro 24.3).

TERAPIA ANTIMICROBIANA CONTRA BACILOS GRAM-NEGATIVOS PRODUTORES DE CARBAPENEMASES: POLIMIXINAS

Descobertas em 1947, as polimixinas são antibióticos de curto espectro, extraídas da cultura de bactérias do gênero *Bacillus*, que, durante muitos anos, deixaram de ser utilizadas em virtude do surgimento de novos grupos farmacológicos bactericidas contra bacilos Gram-negativos com menor toxicidade, principalmente no que diz respeito à nefrotoxicidade.

Com o aparecimento dos bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemases, *Pseudomonas* e *Acinetobacter*, representam, nos dias atuais, a única opção terapêutica para o tratamento dessas infecções. Interagindo com fosfolipídios da membrana do bacilo Gram-negativo, interferem na permeabilidade da membrana da célula bacteriana, levando à morte celular.

As duas preparações disponíveis para uso clínico são as polimixina B e E, também denominadas colistina. São antibióticos com perfil PK/PD concentração-dependente, com atividade bactericida contra as enterobactérias, com exceção da bactéria do gênero *Proteus*. Não

têm atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e anaeróbios.

Seu principal efeito adverso é a nefrotoxicidade, que ocorre em virtude do dano direto da droga nas células renais do túbulo contorcido distal. Seu potencial nefrotóxico é aumentado quando associado a outras drogas nefrotóxicas e em indivíduos idosos. Estudos atuais indicam que a nefrotoxicidade das polimixinas é menor que a que ocorre com o uso de aminoglicosídeos. A neurotoxicidade, principalmente relacionada à dose, ocorre em cerca de 5% dos pacientes que usam o fármaco e se manifesta clinicamente com distúrbios do sensório, com parestesias periorais e da língua, polineuropatia e bloqueio neuromuscular.

A polimixina B é indicada para o tratamento das infecções hospitalares causadas por *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e outros bacilos que surgem como multirresistentes, como é o caso da *Klebsiella pneumoniae*, todos produtores de carbapenemases.

Deve ser utilizada por via venosa, na dose de 1,5 a 3mg/kg/dia (15.000 a 30.000UI/kg/dia), fracionando-se a dose em intervalos de 8h.

As ampolas do sulfato de colistina contêm 1.000.000UI, que correspondem a 40mg; porém, por ser utilizadas exclusivamente por via IM, prefere-se utilizar o colistimetato para uso venoso, que contém 150mg da colistina-base, na dose de 3 a 5mg/kg/dia, em intervalos de 8/8h.

A terapia inalatória com colistimetato vem sendo usada com resultados variados, principalmente em pacientes portadores de fibrose cística que fazem pneumonia por *Pseudomonas*.

A maior parte da literatura sobre o uso parenteral das polimixinas é antiga. Nos últimos anos, a polimixina tem sido usada para o tratamento dos bacilos Gram-negativos multirresistentes, principalmente para a pneumonia associada à ventilação mecânica. A literatura atual não relata o mesmo potencial nefrotóxico da droga observado no passado. Observações mais recentes relatam, inclusive, a emergência de resistência de cepas de *Pseudomonas* e *Acinetobacter* a esse grupo farmacológico.

Tabela 24.8 – Ajuste de doses de antibióticos para pacientes com insuficiência renal

Droga	Dose normal	Clearance 50 – 90	Clearance 10 – 50	Clearance < 10	Observação
AMINOGLICOSÍDEOS					
Amicacina (e estreptomicina)	15mg/kg, 1×/dia	10mg/kg, 1×/dia	7,5mg/kg, 48h	3mg/kg, 48h	
Gentamicina (e tobramicina)	5mg/kg, 1×/dia	4mg/kg, 1×/dia	4mg/kg, 48h	2mg/kg, 48h	

(Continua)

Tabela 24.8 – Ajuste de doses de antibióticos para pacientes com insuficiência renal (Continuação)

Droga	Dose normal	Clearance 50 – 90	Clearance 10 – 50	Clearance < 10	Observação
<i>β-LACTÂMICOS</i>					
<i>CARBAPENÊMICOS</i>					
Ertapeném	1g, 1×/dia	100%	Ver observação	Ver observação	Clearance < 30: 500mg, 1×/dia
Imipeném	500mg, 6/6h, a 1g, 8/8h	100%	50%	25%	
Meropeném	1g, 8/8h	1g, 8/8h	1g, 12/12h	500mg, 1×/dia	
<i>CEFALOSPORINAS</i>					
Cefalotina (primeira geração)	500mg a 2g, 4/4 a 6/6h	6/6h	8/8h	12/12h	
Cefazolina (primeira geração)	1g, 8/8h	1g, 8/8h	1g, 12/12h	1g, 1×/dia	
Cefoxitina (segunda geração)	2g, 8/8h	2g, 8/8h	2g, 12/12h	2g, 1×/dia	
Cefuroxima (segunda geração)	750mg – 1,5g, 8/8h	750mg – 1,5g, 8/8h	750mg – 1,5g, 12/12h	750 – 1.500mg, 1×/dia	
Cefotaxima (terceira geração)	2g, 8/8h	2g, 8/8h	2g, 12/12h	2g, 1×/dia	
Ceftazidima (terceira geração)	2g, 8/8h	2g, 12/12h	2g, 1×/dia	2g, 48h	
Ceftriaxona (terceira geração)	1 – 2g, 12/12 a 24/24h	100%	100%	100%	
Cefepima (quarta geração)	2g, 12/12h	2g, 12/12h	2g, 1×/dia	1g, 1×/dia	
<i>MONOBACTÂMICOS</i>					
Aztreonam	2g, 8/8h	2g, 8/8h	1g, 8/8h	500mg, 8/8h	
<i>PENICILINAS</i>					
Amoxicilina + ácido clavulânico	1g/200mg, 8/8h	100%	Ver observação	Ver observação	Clearance < 30, 12/12h
Ampicilina	1 – 2g, 4/4 a 6/6h	6/6h	12/12h	1×/dia	
Ampicilina + sulbactam	1 – 2g, 6/6h	1 – 2g, 6/6h	1 – 2g, 12/12h	1 – 2g, 1×/dia	
Oxacilina	1 – 2g, 4/4 a 6/6h	100%	100%	100%	
Penicilina G cristalina	4 – 24 milhões/ dia, 4/4 a 6/6h	100%	75%	25%	
Piperacilina + tazobactam	4g/500mg, 6/6h	4g/500mg, 6/6h	2g/500mg, 6/6h	2g/250mg, 8/8h	
Ticarcilina + ácido clavulânico	3g/100mg, 6/6h	3g/100mg, 6/6h	1.500mg/50mg, 6/6h	1.500mg/50mg, 12/12h	
<i>GLICOPEPTÍDEOS</i>					
Teicoplanina	400mg, 12/12h	400mg, 1×/dia	400mg, 48h	400mg, 72h	
Vancomicina	1g, 12/12h	1g, 12/12h	1g, 24 a 96h	1g, 4 a 7 dias	Protocolo vancocinemia

(Continua)

Tabela 24.8 – Ajuste de doses de antibióticos para pacientes com insuficiência renal (Continuação)

Droga	Dose normal	Clearance 50 – 90	Clearance 10 – 50	Clearance < 10	Observação
LINCOSAMIDAS					
Clindamicina	1,8 – 2,7g/dia, 6/6 a 8/8h	100%	100%	100%	
MACROLÍDEOS					
Azitromicina	500mg, 1×/dia	100%	100%	Ver observação	Cautela em clearance < 10
Claritromicina	500mg, 12/12h	500mg, 12/12h	250mg, 8/8h	250mg, 12/12h	
OXAZOLIDINONAS E LIPOPEPTÍDEOS					
Linezolida	600mg, 12/12h	100%	100%	100%	
Daptomicina	4mg/kg/dia	100%	4mg/kg, de 48/48h*	4mg/kg, de 48/48h	* Dose reduzida com clearance < a 30
POLIPEPTÍDEOS					
Polimixina B	15.000 – 25.000UI/kg/ dia				Não está bem estabelecido qual o ajuste da dose
QUINOLONAS					
Ciprofloxacino (e ofloxacino)	400mg, 12/12h	400mg, 12/12h	200mg, 12/12h	200mg, 12/12h	
Levofloxacino	500mg, 1×/dia	500mg, 1×/dia	250mg, 1×/dia	250mg, 48/48h	
Moxifloxacino	400mg, 1×/dia	100%	100%	100%	
SULFONAMIDAS					
Sulfametoxazol + trimetoprima	15 – 20mg/kg/ dia Trimetoprima, 6/6 a 8/8h	6/6 a 8/8h	12/12h	24/24h	Doses para pneumocistose
OUTROS					
Cloranfenicol	12,5 – 25mg/kg/ dose, 6/6h	100%	100%	100%	
Metronidazol	500mg, 8/8h	500mg, 8/8h	500mg, 8/8h	250mg, 8/8h	
ANTIFÚNGICOS/ANTIVIRAIS					
Anfotericina B lipossomal (Ambisome)	3 – 5mg/kg/dia	100%	100%	100%	Dose única diária
Anfotericina B não lipídica	0,25 – 1,5mg/ kg/dia	100%	50%	50%	Nefrotóxica – preferência pela forma lipossomal
Fluconazol	200 – 400mg/ dia, 1×/dia	100%	50%	25%	
Aciclovir	5 – 10mg/kg/ dose, 8/8h	8/8h	12/12h ou 1×/dia	2,5mg/kg, 1×/dia	
Ganciclovir (indução)	5mg/kg, 12/12h	5mg/kg, 12/12h	2,5mg/kg, 1×/dia	1,25mg/kg, 3×/semana	
Ganciclovir (manutenção)	5mg/kg, 1×/dia	2,5mg/kg, 1×/dia	1,25mg/kg, 1×/dia	0,625mg/kg, 3×/semana	

CONCLUSÕES

Os centros de tratamento intensivo no mundo continuam a ser o epicentro da crise global de resistência antimicrobiana em pacientes hospitalizados. Não há uma única solução para se tentar conter a disseminação desses microrganismos, mas múltiplas intervenções associadas vêm demonstrando algum benefício. Um componente essencial de todas as estratégias é o reconhecimento da magnitude do problema pelos médicos. O uso desnecessário e inapropriado de antibióticos, o tempo prolongado de uso destes e a ausência de vigilância por parte das comissões de controle de infecção hospitalar impedem o combate eficaz contra esses germes resistentes.

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE (ILAS).
2. HSIAO, W. L.; METZ, C. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. Amsterdam: Elsevier, 2008.
3. FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit. Care*, v. 10, p. R27, 2006.

4. VAN ZANTEN, A. R.; POLDERMAN, K. H. *Intensive Care*, VINCENT, J. L. 2005.
5. ROBERTS, J. A. et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit. Care Med.*, v. 37, p. 2071-2078, 2009.
6. KUMAR A.; ZARYCHANSKI, R.; LIGHT, B. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.*, v. 38, p. 1773-1785, 2010.
7. COSGROVE, S. E. et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin. Infect. Dis.*, v. 48, p. 713-721, 2009.
8. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Disponível em: www.fda.gov/drugsafety/ucm224370.htm.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ARONOFF, G.; BENNETT, W.; BERNIS, J. et al. *Drug prescribing in renal failure, dosing guidelines for adults*. 5. ed. *Am. Coll. Phys.*, Philadelphia, 2007.
- MUNAR, M. Y.; SINGH, H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am. Fam. Physician*, v. 75, p. 1487, 2007.

Resistência Bacteriana

Walter Tavares ♦ Luiz Henrique Conde Sangenis ♦ Jurema Nunes Mello ♦
Maria Cristina Carvalho do Espírito Santo

INTRODUÇÃO

O conhecimento do fenômeno da resistência de microrganismos a agentes físicos e químicos data do início da era microbiana. Com a introdução das primeiras substâncias químicas com finalidade quimioterápica específica, Ehrlich *et al.*¹, em 1905, foram os primeiros a descrever o fenômeno da resistência microbiana a drogas, observando que, em culturas de tripanossomos africanos tratados com arsênico ou com determinados corantes, havia a sobrevivência de alguns exemplares da mesma colônia.

Esses autores descreveram que infecções por tripanossomos tratadas com doses baixas de arsenicais recaíam e relataram que um novo tratamento falhava porque os protozoários haviam desenvolvido resistência às drogas e que essa resistência passava a ser hereditária. O advento do uso clínico de sulfonamidas, em 1933, e, em seguida, da penicilina, em 1941, levou à constatação de que a resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos podia ser uma característica natural das espécies de bactérias ou ser adquirida por cepas individuais dentro de uma população sensível.

Ao descobrir a penicilina, em 1929, Fleming foi o primeiro observador da resistência natural de bactérias aos antibióticos, descrevendo que microrganismos do grupo colitifoide e o *Bacillus pyocyaneus* (*Pseudomonas aeruginosa*) não eram inibidos pela penicilina G. A causa dessa resistência natural foi, posteriormente, descoberta por Abraham e Chain², que, em 1940, um ano antes da primeira publicação sobre o uso clínico da penicilina, demonstraram em extratos de *Escherichia coli* uma enzima capaz de destruir a ação da penicilina, a qual denominaram penicilinase.

A difusão do uso clínico das sulfonamidas e da penicilina G e outros antibióticos logo revelou que, além de ser um fenômeno natural entre as bactérias, a resistência podia ser adquirida. Já em 1944, quando a penicilina G passou a ser disponível para o tratamento de infecções em populações civis, Kirby³ descreveu que alguns estafilococos isolados de material clínico mostravam-se resistentes a essa penicilina devido à produção de penicilinase. Em 1946, cerca de 5% de estafilococos isolados de pacientes ou portadores eram resistentes à penicilina. Em 1949, essa resistência podia ser notada em 29% dos germes isolados em hospitais; em 1950, atingia 50%; em 1959, era de cerca de 80% em hospitais americanos⁴.

Hoje, a resistência bacteriana adquirida é descrita em praticamente todas as espécies de bactérias, conhecendo-se detalhes dos mecanismos de aquisição de resistência e os mecanismos moleculares da manifestação da resistência. Sabe-se, também, que a capacidade de resistência dos microrganismos às drogas antimicrobianas não é uma propriedade nova surgida do emprego dos antibióticos, uma vez que estafilococos isolados em 1937 e preservados em culturas mostraram-se produtores de β -lactamase. Mais ainda, verificou-se que exemplares de *Bacillus licheniformis* preservados na raiz de uma planta estocada no Museu Britânico desde 1689 também produziam uma β -lactamase similar à produzida por amostras do mesmo bacilo dos tempos atuais. Esses exemplos são demonstrativos de que características genéticas codificadoras de resistência aos antimicrobianos existiam nessas bactérias muito tempo antes do primeiro uso da penicilina⁵⁻⁷.

A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno genético, relacionado à existência de genes contidos no microrganismo, que codificam diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a ação das drogas. A resistência pode ser natural, quando os genes de resistência fazem parte do código genético do microrganismo, ou adquirida, quando os genes de resistência não estão normalmente presentes no código genético do germe e são a ele incorporados. A resistência adquirida pode ser originada de

mutações que ocorrem no microrganismo durante seu processo reprodutivo e que resultam de erros de cópia na sequência de bases que formam o DNA. A outra origem da resistência é a importação dos genes causadores do fenômeno, consistindo na resistência transferível^{8,9}.

A resistência entre as bactérias causadoras de infecção humana era pouco frequente ao início da era da antibioticoterapia. A expansão do problema coincide com a introdução e ampla utilização de inúmeros antimicrobianos na década de 1950, agravando-se a partir de 1960 com a introdução dos novos antibióticos β -lactâmicos. A importância das substâncias antimicrobianas no aumento do fenômeno da resistência reside no seu papel selecionador dos exemplares resistentes, por meio da pressão seletiva resultante de seu emprego clínico (humano e veterinário), industrial (conservação de alimentos), comercial (engorda de animais, tratamento de vegetais) e experimental. O problema é, sobretudo, observado no ambiente hospitalar, onde a pressão do uso dessas drogas é maior.

Nos dias atuais, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, o problema da resistência microbiana é particularmente preocupante em relação aos estafilococos resistentes à oxacilina e, agora, aos glicopeptídeos; os enterococos resistentes à ampicilina e, agora, aos glicopeptídeos; os pneumococos resistentes às penicilinas e, agora, às cefalosporinas; *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* e *Klebsiella* multirresistentes a β -lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas; *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiplas drogas; espécies de *Candida* resistentes aos azóis antifúngicos. Ademais, existem problemas específicos, como a diminuição da sensibilidade do meningococo aos β -lactâmicos na Espanha; a resistência a múltiplas drogas de *Shigella* na África e de *Salmonella typhi* na Índia; de *Vibrio cholerae* no Equador; e, mais recentemente, resistência de *Mycoplasma pneumoniae* a macrolídeos no Japão e na Europa¹⁰⁻¹³.

CONCEITOS

Tolerância

Esse termo é utilizado para designar o fato de algumas bactérias mostrarem-se sensíveis às concentrações inibitórias mínimas de determinados antibióticos, isto é, sofrerem bacteriostase, mas não sofrerem a ação das concentrações bactericidas mínimas habituais dessas mesmas drogas. O fenômeno tem sido registrado principalmente no estafilococo e em algumas cepas de enterococos, pneumococos e estreptococos β -hemolíticos, associado

ao uso de penicilinas, cefalosporinas e vancomicina. Por definição, a tolerância é diagnosticada quando a concentração bactericida mínima (CBM) é 32 vezes maior, às vezes mais, que a concentração inibitória mínima (CIM), devendo-se recordar que a CBM costuma ser igual ou somente maior em uma ou duas diluições que a CIM. Em termos práticos, a tolerância não oferece dificuldades terapêuticas para a maioria das infecções em pacientes com imunidade preservada, uma vez que a atividade bacteriostática da droga é suficiente para permitir aos fatores imunitários do indivíduo eliminar o microrganismo. A tolerância pode provocar efeitos semelhantes à resistência em circunstâncias clínicas definidas, como a sepse em pacientes imunocomprometidos ou a endocardite ou a osteomielite estafilocócica, registrando-se falha terapêutica da oxacilina em infecções por estafilococos tolerantes a essa droga^{14,15}.

Persistência

O termo persistência é utilizado para significar a sobrevivência do microrganismo nos tecidos ou líquidos orgânicos apesar da sensibilidade à droga utilizada para combatê-lo. A persistência pode decorrer de quantidade insuficiente do antibiótico que chega ao foco de infecção (por exemplo, abscessos, localização meníngea ou óssea); inativação do antibiótico por enzimas produzidas por outros germes associados no local da infecção; ou sobrevivência da bactéria como um esferoplasto ou protoplasto ou forma L, desde que o microrganismo esteja submetido a antibiótico que age na parede celular e esteja situado em líquidos orgânicos hipertônicos (por exemplo, persistência de *Escherichia coli* sensível à ampicilina em vias urinárias). A persistência devida à inativação do antibiótico pela ação de enzimas produzidas por microrganismos associados no local da infecção pode ser observada quando todos os microrganismos estão envolvidos na gênese do quadro clínico ou quando os germes associados inativadores fazem parte da microbiota da região. No primeiro caso, temos como exemplo as infecções peritoniais causadas por microbiota mista contendo *Bacteroides fragilis* e *Escherichia coli*. Nesse caso, ainda que *E. coli* seja sensível à ampicilina, o antibiótico não terá ação sobre esse microrganismo por ser inativado por β -lactamases produzidas pelo anaeróbio. A inativação por germes saprófitos locais pode ser observada, por exemplo, na falência da penicilina no tratamento de estreptococcias faringoamigdalíneas em consequência da penicilinase produzida por estafilococos ou por moraxelas da microbiota da boca^{14,16,17}.

A persistência de germes é ocasionada por fatores ambientais no foco de infecção. Assim, o pH do meio pode influenciar a ação de alguns antibióticos, devendo-se lembrar que o pH no foco inflamatório costuma ser ácido. Isso faz com que antibióticos que têm estrutura ácida, como penicilinas, cefalosporinas e tetraciclina, tenham atividade antibacteriana implementada nos focos infecciosos. Pelo contrário, aminoglicosídeos, eritromicina e lincomicina têm ação diminuída em pH ácido, o que pode explicar, principalmente em relação aos aminoglicosídeos, falhas terapêuticas em quadros infecciosos causados por microrganismos sensíveis *in vitro* a esses antimicrobianos. Entre outros fatores ambientais, refere-se que as condições de anaerobiose no foco de infecção podem influenciar negativamente a atividade do antibiótico, o que se observa sobretudo com os aminoglicosídeos. A presença de pus pode reduzir a atividade das penicilinas. A grande ligação (acima de 80%) às proteínas do soro pode dificultar a chegada do antibiótico livre ao foco infeccioso, como ocorre com as isoxazolilpenicilinas. O antagonismo entre drogas usadas em associação pode reduzir a atividade do antibiótico mais eficaz, como na associação penicilina e tetraciclina^{13,14,16}.

A persistência é também conhecida com resistência circunstancial¹⁸.

Resistência

Diz-se que uma bactéria é resistente a determinado antibiótico quando o germe é capaz de crescer *in vitro* na presença da concentração inibitória que essa droga atinge no sangue. O conceito de resistência é relativo e enunciado em função das concentrações terapêuticas possíveis de serem obtidas no sangue. Isso se dá porque a concentração sanguínea é muito inferior àquela alcançada em certos líquidos ou tecidos orgânicos, como bile e urina. Assim, uma bactéria pode ser resistente à concentração da droga atingida no sangue e, no entanto, ser destruída por essa mesma droga ao se localizar, por exemplo, nas vias urinárias, em vista da mais elevada concentração nesse local. O inverso pode ocorrer, ao se localizar uma bactéria sensível em uma região onde o antibiótico não alcança boa concentração^{19,20}.

Ocorre resistência simples quando o germe é resistente a uma só droga; resistência múltipla, quando é resistente a duas ou mais, simultaneamente. Dá-se resistência cruzada quando o mecanismo bioquímico de resistência a uma droga é o mesmo para outras. Assim, por exemplo, o mecanismo de resistência do *Staphylococcus*

aureus para a penicilina G se deve a uma β -lactamase, a qual inativa esse antibiótico e também a penicilina V, a ampicilina e a amoxicilina. Bactérias Gram-negativas são também produtoras de β -lactamases, algumas das quais mostram atividade não só contra penicilinas, mas também contra as cefalosporinas. Outro conceito que precisa ser estabelecido é que, na maioria dos casos, não são os antibióticos que transformam uma bactéria sensível em resistente. Os antibióticos não parecem ser agentes mutagênicos. O que pode ocorrer com o uso de antibióticos é a seleção de germes resistentes já existentes em uma população bacteriana. Embora não sejam agentes mutagênicos, observa-se que alguns antibióticos podem ser indutores de resistência em determinadas espécies bacterianas. A resistência pode ser natural e adquirida^{13,18,19}.

Resistência natural ou intrínseca

A resistência natural ou intrínseca caracteriza uma determinada espécie bacteriana e compõe a herança genética cromossômica do microrganismo. A resistência natural é um caráter hereditário, transmitido verticalmente às células-filhas, comandado por genes cromossômicos, os quais determinam na célula bacteriana a ausência de receptores para a ação dos antibióticos ou a existência de estruturas e mecanismos que impedem a ação da droga. Observa-se resistência natural decorrente da ausência do receptor, por exemplo, entre os micoplasmas em relação aos antibióticos β -lactâmicos, já que esses microrganismos não possuem parede celular, local de ação desses antibióticos. Outro mecanismo é a impermeabilidade à droga, ocasionada pela existência no microrganismo de estruturas que impedem o antibiótico de chegar a seu receptor. Assim, a resistência natural dos bacilos Gram-negativos à penicilina G relaciona-se com a composição própria das membranas externas da sua parede celular, que impede o antibiótico de atravessar essa estrutura para ligar-se ao seu receptor, as proteínas ligadoras de penicilina. A resistência natural também pode ser atribuída à produção de enzimas que inativam o antibiótico. A determinação dessas enzimas tem sido estudada, principalmente, em relação aos antibióticos β -lactâmicos. Tanto as bactérias Gram-negativas como as Gram-positivas são naturalmente capazes de produzir β -lactamases de origem cromossômica. Na maioria das espécies, a quantidade de β -lactamases produzida é mínima e não provoca resistência dos germes, com exceção das espécies de *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia* que são naturalmente resistentes à ampicilina. Entre-

tanto, o aumento da produção das enzimas pode ocorrer, seja por mutação cromossômica ou pela indução na presença de antibióticos^{19,21-23}.

Resistência adquirida

A resistência adquirida consiste no surgimento do fenômeno da resistência a um ou vários antimicrobianos em uma população bacteriana originalmente sensível a esses mesmos antimicrobianos. Resulta de modificações na estrutura ou no funcionamento da célula bacteriana, as quais decorrem de fatores genéticos adquiridos por mecanismos que alteram o cromossomo bacteriano ou afetam elementos extracromossômicos formados por segmentos de DNA denominados plasmídios^{13,19,22,24-26}.

Os plasmídios podem se multiplicar no citoplasma bacteriano de maneira independente do cromossomo da bactéria e contêm genes que conferem à célula características biológicas adicionais, dentre as quais a expressão de resistência aos antimicrobianos. Além de existirem de modo autônomo, os plasmídios podem incorporar-se ao cromossomo bacteriano, nesse caso multiplicando-se no mesmo ritmo que este. Embora os plasmídios não sejam essenciais à vida da célula bacteriana, sua presença habitualmente é vantajosa para as bactérias. Em alguns plasmídios existem genes que conferem propriedades metabólicas adicionais à bactéria (plasmídios metabólicos). Outros plasmídios podem apresentar determinantes genéticos que aumentam a virulência do microrganismo (plasmídios de virulência), codificando a produção de toxinas, a aderência da bactéria, a capacidade invasiva do germe e outros fatores de virulência. Um tipo especial de plasmídio é o denominado plasmídio conjugante, que promove a ligação física entre bactérias. A maioria das espécies bacterianas patogênicas para o homem também apresenta plasmídios que contêm genes que conferem ao germe resistência a um ou a vários antimicrobianos. Essas partículas são chamadas de plasmídios R ou de resistência, podendo existir de maneira autônoma ou integradas a plasmídios conjugantes, quando são chamadas de fatores de transferência de resistência^{5,19,20,27}.

Além dos plasmídios, as células bacterianas podem conter outro elemento genético denominado transposon (ou transposomo), constituído por partículas de DNA capazes de transpor-se, dentro de uma mesma célula, de plasmídios para o cromossomo e vice-versa e entre plasmídios entre si, podendo ainda inserir-se em bacteriófagos. Esse processo de recombinação genética é conhecido com o nome de transposição^{9,26,27}.

A resistência natural não possui grande significado prático, por ser previsível e constante, bastando conhecer

o espectro de ação de um antibiótico para se evitá-la. Já a resistência adquirida é causa de importantes problemas clínicos, por ser variável. A aquisição de resistência por uma célula bacteriana sensível sempre decorre de uma alteração genética que se expressa bioquimicamente. A resistência adquirida resulta de mutações no cromossomo bacteriano (o que promove o surgimento de genes de resistência em uma bactéria sensível) ou da transferência de genes de resistência de uma célula para outra. As duas modalidades de resistência, por mutação e transferível, podem estar presentes na mesma bactéria.

Mecanismos de aquisição de resistência

Resistência adquirida por mutação ou cromossômica

As mutações são fenômenos espontâneos, possíveis de ocorrer no momento da divisão celular, mas que podem ser provocados por determinados agentes chamados de mutagênicos, como os raios X, os raios ultravioleta e o ácido nitroso. As mutações não são provocadas por antibióticos. A resistência de bactérias às drogas pode surgir devido ao fenômeno da mutação espontânea e, em geral, é simples (somente para um tipo de droga). O mutante resistente transmite a característica genética da resistência verticalmente para seus descendentes. A mutação é um fenômeno raro, mesmo entre as bactérias. O surgimento de mutantes resistentes a um determinado antibiótico ocorre na proporção de 1 para cada 100 milhões a 1 para cada 10 bilhões de células que se reproduzem. Os mutantes resistentes habitualmente são bactérias defectivas; em geral, têm menor capacidade de sobrevivência que as cepas normais, apresentando ritmo de crescimento mais lento, menor resistência a variações de pH, menor capacidade de resistir à competição biológica e desaparecem com o progredir da população microbiana sensível^{9,20,28}.

Para a maioria dos antibióticos, a resistência por mutação se estabelece por múltiplas etapas, isto é, são necessárias seguidas mutações em um mesmo gene para que sejam atingidos altos níveis de resistência. Esse mecanismo geralmente provoca baixos níveis de resistência e desenvolve-se lentamente. Dessa maneira, é possível o controle terapêutico inicial do mutante com a elevação da dose do medicamento. Outro tipo de resistência por mutação é aquele que ocorre em uma única etapa. Nesses casos, o surgimento de elevados níveis de resistência depende de uma única mutação. Nesse tipo de mutação não há vantagem no emprego de doses mais elevadas do

antimicrobiano, pois o nível de resistência é superior às concentrações terapêuticas das drogas. Esse tipo de resistência é observado em relação à estreptomina, à isoniazida, à rifampicina, à dapsona e a outros medicamentos utilizados na terapia de infecções por micobactérias e pode ser encontrado com alguma frequência durante o tratamento da tuberculose e da hanseníase^{20,29}.

Resistência transferível

A transferência de genes de uma célula doadora para uma receptora se dá por meio de quatro mecanismos principais: transformação, transdução, conjugação e transposição^{9,13,22,28,30}.

Transformação

A transformação é um mecanismo de captação, por uma célula receptora, do DNA solúvel proveniente de parte ou de todo o cromossomo ou plasmídeo liberado no meio por uma bactéria doadora, sendo a parte transferida incorporada ao cromossomo ou a plasmídios da célula receptora. Em condições naturais, a transformação pode ocorrer quando uma bactéria sofre morte por lise e o seu DNA livre no meio ambiente é captado por outra. Contudo, a transformação parece ser um mecanismo de pouca importância na aquisição de resistência em condições naturais. Habitualmente, só ocorre entre bactérias da mesma espécie, já tendo sido observada entre hemófilos, neissérias, estafilococos e estreptococos, mas carece de importância prática^{9,20}.

Transdução

A transdução consiste na transferência de material genético de uma bactéria para outra por meio de bacteriófagos. Os bacteriófagos utilizam o DNA bacteriano para sua própria multiplicação e, nesse processo, podem incorporar ao genoma das novas partículas virais fragmentos de DNA cromossômico ou plasmidial da bactéria parasitada contendo genes de resistência. Ao infectarem uma nova bactéria, os bacteriófagos podem introduzir nessa célula a característica de resistência da célula precedente. A transdução é um mecanismo limitado de transferência de resistência, pois só ocorre entre bactérias da mesma espécie. A transdução de genes cromossômicos de resistência não tem importância prática, pois apenas casualmente se dará a incorporação ao fago de fragmentos de DNA cromossômico com genes de resistência. Já a transdução de genes de resistência localizados em plasmídios é geralmente muito eficaz, sobretudo quando os plasmídios são muito pequenos. É o que ocorreu nos estafilococos, que adquiriram resistência à penicilina G por esse mecanismo^{9,20}.

Conjugação

A conjugação é um mecanismo de transferência de material genético de uma célula bacteriana viável para outra, pelo contato físico entre elas ou por uma organela denominada fímbria sexual. A fímbria é formada pela bactéria doadora que possui um plasmídio conjugativo. A passagem desse plasmídio para a célula receptora se dá sem a perda do caráter pela célula doadora, em virtude da replicação do DNA plasmidial. Essa transferência de plasmídios conjugativos por meio de fímbrias costuma ser observada entre os bacilos Gram-negativos. Já a transferência pelo contato célula a célula é observada entre os cocos Gram-positivos (estreptococos, enterococos e estafilococos) e resulta da secreção pela célula doadora de uma substância chamada de feromônio, que provoca a adesão e a agregação da célula doadora com as células receptoras, possibilitando a transferência dos plasmídios conjugativos. Os plasmídios conjugativos que conferem resistência aos antibióticos são os chamados fatores R e frequentemente apresentam genes de resistência para dois ou três antibióticos, sendo possível o encontro de genes para resistência a até 10 tipos de drogas. A resistência por plasmídios R, conjugativos ou não conjugativos, é conhecida como resistência plasmidial, extracromossômica ou infecciosa^{20,22,27}.

O fato de os plasmídios R carregarem genes de resistência múltipla, com padrões de resistência cruzada para antibióticos não relacionados estruturalmente, aumenta a importância desse tipo de resistência, pois a utilização de um só agente antimicrobiano pode exercer pressão de seleção para bactérias resistentes a esse antibiótico e simultaneamente a vários outros, de mecanismos de ação diversos. Enquanto, na mutação, a pressão seletiva do uso de antibióticos é exercida em relação ao antibiótico para o qual houve a modificação genética, na resistência por plasmídios R esse uso de antibióticos tende a levar à seleção de resistência a drogas não relacionadas. Assim, por exemplo, o emprego continuado de derivados penicilínicos em um ambiente pode selecionar formas resistentes não só às penicilinas, mas também aos aminoglicosídeos, por associação em um mesmo plasmídio de genes de resistência aos dois grupos de antibióticos.

As bactérias resistentes pela aquisição de plasmídios R, ao contrário das mutantes resistentes, não são defectivas ou metabolicamente defeituosas, comportando-se em relação às condições de pH e umidade, produção enzimática ou ritmo de multiplicação de maneira semelhante ou pouco diferente das bactérias sensíveis da mesma espécie. Dessa maneira, são capazes de sobreviver e competir em igualdade de condições com os germes sensíveis. Além disso, podem ser selecionadas, como referimos, pelo uso de antibióticos não relacionados entre si.

A resistência infecciosa ou extracromossômica é observada, principalmente, entre os bacilos Gram-negativos, gonococos, *Bacteroides fragilis* e enterococos, podendo ocorrer entre bactérias da mesma espécie ou entre espécies e gêneros diferentes e até mesmo entre Gram-negativos e Gram-positivos^{5,9,20,27,31}.

Na atualidade, a conjugação constitui o mais frequente processo de resistência bacteriana aos antimicrobianos em hospitais, favorecido pela pressão seletiva do uso dessas drogas nesse ambiente.

Transposição

Denomina-se transposição a transferência de genes de um plasmídio para outro plasmídio, para o cromossomo ou para um bacteriófago, bem como do cromossomo para plasmídios, dentro de uma célula. Essa transferência se dá por intermédio de transposons. Diferentemente dos plasmídios, os transposons não são capazes de se replicar de forma independente. Ao se incorporarem em plasmídios ou no cromossomo bacteriano, os transposons podem manter-se estáveis e replicar-se junto com o DNA receptor. Por serem pequenos fragmentos de DNA, os transposons transportam poucos genes e, por isso, em geral codificam resistência simples ou resistência para duas ou não mais de três drogas. Vários grupamentos de antimicrobianos já foram envolvidos nesse processo de aquisição de resistência, como aminoglicosídeos, sulfonamidas, eritromicina, cloranfenicol, ampicilina e trimetoprima^{9,19,22,26-28}.

Resistência induzida

A indução enzimática é um fenômeno conhecido entre os sistemas celulares, consistindo na produção pela célula de um determinado elemento, quando submetida à ação de um outro elemento. A indução é um fenômeno genético e resulta da liberação de genes responsáveis por uma determinada característica da célula, os quais estavam reprimidos por outro gene produtor de uma substância repressora. A cefoxitina e os carbapenêmicos (imipeném, meropeném, ertapeném) constituem os mais potentes antibióticos indutores de resistência, liberando a produção de β -lactamases em alguns microrganismos. As cefalosporinas de terceira geração, as ureidopenicilinas, as aminopenicilinas e o ácido clavulânico mostram-se indutores menos potentes na prática clínica, ao passo que a indução de resistência pelo aztreonam, sulbactam, tazobactam e pelas cefalosporinas de quarta geração é mínima. A resistência induzida pelos antibióticos β -lactâmicos é variável com a concentração da droga. Alguns antibióticos só demonstram a indução enzimática em altas concentrações, como as cefalosporinas de terceira geração.

Já a cefoxitina e o imipeném são indutores de resistência mesmo em concentrações subinibitórias. A resistência induzida pelos antibióticos β -lactâmicos entre os bacilos Gram-negativos resulta da liberação da síntese de β -lactamases, consequente à interação entre o antibiótico e um repressor dentro da célula. A liberação induzida é reversível com a retirada da droga. A β -lactamase induzida pode antagonizar não só a ação do antibiótico indutor, mas também a de outros β -lactâmicos, como ocorre com a cefoxitina. Sendo assim, as novas cefalosporinas e outros novos β -lactâmicos são capazes de causar resistência para si próprios e resistência cruzada para outras cefalosporinas da primeira, segunda e terceira gerações, para as penicilinas e para outros antibióticos β -lactâmicos^{6,24,25,32}. Ogle *et al.*³³ também relataram a aquisição de resistência de origem cromossômica entre estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* ao norfloxacino e ao ciprofloxacino durante a terapia com essas quinolonas.

Mecanismos bioquímicos de resistência

Os genes que codificam a resistência bacteriana se exteriorizam mediante os antimicrobianos por seis principais mecanismos bioquímicos de ação:

- Inativação enzimática.
- Alteração da permeabilidade às drogas.
- Alteração de sistemas de transporte na célula.
- Retirada ativa da droga do meio intracelular (efluxo).
- Alteração do receptor da droga.
- Modificação do sistema metabólico ativo para a droga e síntese de vias metabólicas alternativas.

O Quadro 24.7 apresenta os principais mecanismos utilizados por microrganismos bacterianos e fúngicos para neutralizar a ação das substâncias antimicrobianas^{13,18,20-23,34}.

Inativação enzimática

A inativação enzimática da droga, por meio de bloqueio ou modificação da estrutura do antimicrobiano por enzimas, é o mecanismo mais importante de resistência microbiana. Foi inicialmente descrito por Abraham e Chain², em 1940, ao demonstrarem em extratos de *E. coli* uma enzima capaz de inativar a ação da penicilina, à qual denominaram penicilinase. Subsequentemente, verificou-se que os microrganismos podiam produzir enzimas hidrolíticas tanto contra as penicilinas como contra as cefalosporinas, passando-se a empregar o termo β -lactamase para nomear as enzimas ativas contra os antibióticos β -lactâmicos.

β -lactamases

As β -lactamases constituem um grupo heterogêneo de enzimas produzidas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e hidrolisam a ligação amida do anel β -lactâmico. Dessa maneira, dependendo do tipo de enzima produzida, podem anular de modo irreversível a atividade antibacteriana de penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos, pois a integridade do anel β -lactâmico é indispensável para a ação antimicrobiana desses fármacos. Embora o resultado final de sua ação seja o mesmo, a atividade enzimática é variável de acordo com o tipo de β -lactamase produzida e os diversos substratos (antibióticos β -lactâmicos) existentes. A produção dessas enzimas é geneticamente codificada no cromossomo bacteriano e em plasmídios e transposons⁶. A inativação enzimática dos antibióticos β -lactâmicos por β -lactamases é o principal mecanismo bioquímico de resistência a esses antibióticos.

Entre as bactérias Gram-positivas, a produção de β -lactamases em condições naturais é observada nas micobactérias (*M. tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*), sendo as enzimas ativas contra penicilinas e cefalosporinas e tendo origem cromossômica. Nas demais bactérias Gram-positivas, pertencentes aos gêneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Streptomyces* e *Clostridium*, a produção de β -lactamases é adquirida por mutação ou transferência de plasmídios^{6,34,35}.

Os estafilococos são os principais patógenos Gram-positivos produtores de β -lactamases, as quais são adquiridas por mutação ou transferência de plasmídios e são, basicamente, do tipo penicilinase. Descrevem-se quatro tipos dessas enzimas (A a D), indistinguíveis quanto à ação enzimática. Essas β -lactamases estafilocócicas são determinadas por genes situados, principalmente, em plasmídios transferíveis por transdução e, exceto para a β -lactamase tipo D, são induzidas na maioria das cepas do *S. aureus* e do *S. epidermidis*. As β -lactamases estafilocócicas causam rápida hidrólise das penicilinas G e V, da ampicilina, da amoxicilina e de outras penicilinas de amplo espectro, como as carboxipenicilinas e as ureidopenicilinas. É pequena sua ação lítica contra a metecilina, as isoxazolilpenicilinas e as cefalosporinas. As β -lactamases estafilocócicas são inibidas pelo ácido clavulânico e outros inibidores de β -lactamases.

Raras cepas de *Enterococcus faecalis* são também produtoras de β -lactamases do tipo penicilinase, mediadas, porém, por plasmídios conjugativos⁶.

Em contraste com as enzimas produzidas pelos germes Gram-positivos, que são majoritariamente do tipo penicilinase e apresentam pouca variabilidade em suas caracte-

Quadro 24.7 – Mecanismos e estratégias usados pelos microrganismos para neutralizar a ação de substâncias antimicrobianas**Mecanismo 1: modificação da permeabilidade e do sistema de transporte da parede celular**

- Ausência ou diminuição de porinas:
 - Resistência de bacilos Gram-negativos às carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina, piperacilina)
 - Resistência de anaeróbios às penicilinas
 - Resistência de bactérias Gram-negativas às quinolonas
- Espessamento da parede celular: resistência de estafilococos e enterococos aos glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina)
- Alteração do potencial energético da parede celular: resistência de bacilos Gram-negativos às sulfonamidas e dos anaeróbios e *H. pylori* ao metronidazol
 - Alteração do transporte ativo do antimicrobiano: resistência de anaeróbios aos aminoglicosídeos e de bacilos Gram-negativos à fosfomicina

Mecanismo 2: retirada ativa do antimicrobiano do meio intracelular (efluxo)

- Bombas de efluxo:
 - Resistência de bactérias Gram-negativas às tetraciclina e quinolonas
 - Resistência de anaeróbios às quinolonas
 - Resistência de gonococos às penicilinas e macrolídeos
 - Resistência de pneumococos a macrolídeos
 - Resistência de *Acinetobacter* a cefalosporinas e aminoglicosídeos
 - Resistência de fungos aos azóis antifúngicos (fluconazol, itraconazol)

Mecanismo 3: inativação enzimática

- Produção de β -lactamases:
 - Resistência de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas aos antibióticos β -lactâmicos
 - Resistência de anaeróbios às penicilinas e cefalosporinas
- Enzimas inativadoras de aminoglicosídeos: resistência de bactérias Gram-negativas aos aminoglicosídeos
- Enzimas inativadoras de macrolídeos: resistência de bactérias Gram-positivas aos macrolídeos
- Enzimas inativadoras de lincosamidas: resistência de bactérias Gram-positivas anaeróbias à clindamicina e à lincomicina

Mecanismo 4: modificação de receptor

- Alteração de PBP: resistência de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas aos antibióticos β -lactâmicos
- Metilação do ribossomo: resistência de bactérias Gram-positivas aos macrolídeos e lincosamidas
- Modificação de topoisomerasas: resistência de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas às quinolonas
- Modificação do ergosterol da membrana citoplasmática: resistência de fungos à anfotericina B
- Modificação do ribossomo: resistência de bactérias Gram-negativas aos aminoglicosídeos
- Bloqueio do ribossomo: resistência de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas às tetraciclina

Mecanismo 5: modificação do sistema metabólico ativo para a droga

- Modificação de sintetases e redutases: resistência de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas às sulfonamidas e pirimidinas
- Hiperprodução de redutases e sintetases: resistência de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas às sulfonamidas
- Diminuição da nitrorredução: resistência de bactérias anaeróbias aos nitroimidazólicos (metronidazol)

rísticas físico-químicas e biológicas, as bactérias Gram-negativas podem produzir grande número de β -lactamases com atividade hidrolítica sobre as várias classes de antibióticos β -lactâmicos e com diferentes características moleculares que as distinguem entre si. Essas β -lactamases podem ser constitutivas ou adquiridas, e podem inativar tanto as penicilinas (penicilinasas) quanto as cefalosporinas (cefalosporinasas) e até os monobactâmicos e os carbapenêmicos. A conjugação de plasmídios ou transposons é o principal mecanismo de aquisição da resistên-

cia entre os microrganismos Gram-negativos. As β -lactamases dos hemófilos são do tipo penicilinase e são inibidas pelo ácido clavulânico e outros inibidores de β -lactamases. Esses microrganismos são sensíveis à associação de penicilinas com inibidores de β -lactamases e às cefalosporinas, exceto as de primeira geração.

Contudo, é entre as enterobactérias e os bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) que se encontra a maior diversidade de β -lactamases. Segundo Bush e Jacoby³⁴, em

2010 já haviam sido descritas mais de 890 tipos de β -lactamases produzidas esses microrganismos, originadas de genes situados em cromossomos e em plasmídios. Algumas dessas β -lactamases receberam uma nomenclatura relacionada ao tipo de antibiótico sobre o qual atuam, como as β -lactamases Oxa-1, Oxa-2 e Oxa-3, cujos substratos são as isoxazolilpenicilinas e a meticilina. Outras enzimas receberam a nomenclatura de acordo com a espécie bacteriana produtora, como as β -lactamases PSE-1, PSE-2, PSE-3 e PSE-4, que têm atividade de carbenicilinase e são produzidas por *Pseudomonas*. Outras, ainda, receberam denominação ligada a nomes próprios, como é o caso da β -lactamase TEM-1, relacionada com o nome Temoniera, de uma paciente na Grécia da qual foi isolada *E. coli* resistente a ampicilina³⁶. As β -lactamases do tipo TEM são as principais enzimas produzidas por plasmídios de bacilos Gram-negativos, constituindo as β -lactamases mais comuns em bactérias Gram-negativas resistentes isoladas de material clínico, com frequência média de 75%^{6,36}. Já as β -lactamases de origem cromossômica produzidas por bacilos Gram-negativos pertencem, principalmente, ao tipo AmpC. Virtualmente todas as bactérias Gram-negativas têm um gene cromossômico que codifica esse tipo de enzima, a qual é mais ativa contra cefalosporinas que contra penicilinas^{37,38}. Em condições naturais, essa enzima tem pequena ação hidrolítica contra as cefalosporinas; no entanto, uma única mutação nesse gene é suficiente para ocorrer grande produção da AmpC e a resultante resistência constitutiva se estabelecer. Além disso, essa enzima é induzível em espécies de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Pseudomonas aeruginosa*; por conseguinte, um desses microrganismos inicialmente sensível pode tornar-se resistente durante o curso da terapia com cefoxitina ou uma cefalosporina de terceira geração^{25,38}.

Em razão da complexidade e do número crescente de β -lactamases que se tornaram conhecidas, estabeleceram-se normas de classificação dessas enzimas. Duas são as classificações dessas enzimas atualmente utilizadas: a classificação molecular, proposta por Ambler, que divide as β -lactamases em quatro classes (A, B, C e D), com base na sequência primária de aminoácidos que compõem as enzimas; e a classificação funcional, proposta por Bush, Jacoby e Medeiros, que relaciona as enzimas de acordo com a resistência das diferentes classes de antibióticos β -lactâmicos. A classificação funcional foi atualizada recentemente, por Bush e Jacoby, e é apresentada na Tabela 24.9, juntamente com a classificação molecular. Nessa classificação, situam-se no grupo 1 as cefalosporinas; no grupo 2, as serinas β -lactamases, incluindo as penicilinas e as β -lactamases de espectro de ação

estendido; no grupo 3, as carbapenemases, constituídas por metalo- β -lactamases^{13,34,37,39}.

As enterobactérias dos gêneros *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia* (grupo CESP) e *Morganella* podem ser produtoras de β -lactamases de origem cromossômica capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, não sendo inibidas pelos inibidores de β -lactamases. Essas β -lactamases de origem cromossômica são induzíveis, podendo surgir no curso da terapia com penicilinas e cefalosporinas, sobretudo de terceira geração. Os microrganismos produtores dessas enzimas costumam ser sensíveis a carbapenêmicos e cefalosporinas de quarta geração. Por outro lado, bactérias do gênero *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* e a *E. coli* podem, com alguma frequência, produzir β -lactamases chamadas de espectro estendido (conhecidas pela sigla em língua inglesa ESBL), que atuam sobre penicilinas, cefalosporinas (incluindo as de quarta geração) e monobactâmicos, mantendo sensibilidade aos carbapenêmicos e à cefoxitina. As ESBL têm origem em plasmídios e, em geral, podem ser inibidas por substâncias inibidoras de β -lactamases. Assim, os microrganismos produtores podem ser sensíveis à associação piperacilina/tazobactam ou ticarcilina/clavulanato. Contudo, essa ação inibitória pode não ocorrer, dependendo do tipo de ESBL produzida pelo microrganismo^{18,28,34}.

Bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter baumannii* e *A. lwoffii* isolados em diferentes países, inclusive no Brasil, podem mostrar resistência aos β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, pela produção de β -lactamases de origem cromossômica (chamadas de metaloenzimas). Além dessas enzimas, bacilos Gram-negativos podem produzir carbapenemases do tipo serina de origem plasmidial (KPC1, IMI e outras), que apresentam ampla atividade sobre os β -lactâmicos. Tais enzimas são responsáveis por surtos de infecção por bacilos Gram-negativos multirresistentes em hospitais de diferentes países, podendo ou não ser inibidas por inibidores de β -lactamases. As carbapenemases do tipo metaloenzimas não são inibidas por inibidores de β -lactamases.

Em relação ao *Bacteroides fragilis*, verificou-se que mais de 90% das cepas desse germe produzem β -lactamases cromossômicas que inativam penicilinas e cefalosporinas. Essas enzimas não inativam os carbapenêmicos e, em geral, são inibidas pelo ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam.

Inativação enzimática de outros antimicrobianos

As bactérias podem produzir enzimas do tipo adeniltransferases, nucleotidiltransferases e fosfotransferases, que

Tabela 24.9 – Atual classificação das β-lactamases bacterianas³⁴

Grupo Bush-Jacoby ³⁴	Grupo Bush et al. ³⁷	Grupo Ambler ³⁹ (molecular)	Antibiótico substrato preferente	Inibição para inibidores de β-lactamase	Tipo de enzima	Enzimas principais partícipes	Origem principal	Bactérias envolvidas
1	1	C	Cefalosporinas	Não	Pequeno espectro; inativam cefalosporinas	AmpC	Cromossomo	Bacilos Gram-negativos
1e	–	C	Cefalosporinas	Não	Pequeno espectro; inativam ceftazidima	CGC1 CMY-37	Cromossomo	Bacilos Gram-negativos
2a	2a	A	Penicilinas	Sim	Pequeno espectro; inativam penicilinas	PC1	Cromossomo e plasmídio	Bactérias Gram-positivas
2b	2b	A	Penicilinas e cefalosporinas	Sim	Ampla espectro; inativam penicilinas e cefalosporinas	TEM-1 TEM-2 SHV-1	Plasmídio	Bacilos Gram-negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2be	2be	A	ESBL – penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos	Sim	Espectro estendido; inativam penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos	Várias TEM e SHV	Plasmídio	Bacilos Gram-negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2br	2br	A	Penicilinas e cefalosporinas	Não	Ampla espectro; inativam penicilinas e cefalosporinas	Várias TEM	Plasmídio	Bacilos Gram-negativos
2ber	–	A	ESBL – penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos	Não	Espectro estendido; inativam penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos	TEM-50	Plasmídio	Bacilos Gram-negativos
2c	2c	A	Carbenicilina	Sim	Pequeno espectro; inativam carbenicilina	PSE Carbenicilinas	Cromossomo	Bacilos Gram-negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2ce	–	A	Carbenicilina e cefepima	Sim	Ampla espectro; inativam carbenicilina e cefepima	RTG-4 CARB-10	Cromossomo	Bacilos Gram-negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

2d	2d	D	Oxacilina	Não	Pequeno espectro; inativa oxacilina	OXA Oxacilinases	Cromossomo e plasmídio	Bacilos Gram-negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2de	–	D	Oxacilina e oximinoce- falosporina	Não	Amplo espectro; inativam oxacilina e cefalosporinas de 2ª, 3ª, 4ª gerações	OXA	Cromossomo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2df	–	D	Carbapenêmicos	Variável	Pequeno espectro; inativam carbapenêmicos e oxacilina	OXA 23	Cromossomo	<i>Acinetobacter</i> , bacilos Gram-negativos
2e	2e	A	Cefalosporinas	Sim	Pequeno espectro; inativam cefalosporinas	Cep A	Cromossomo	Bacilos Gram-negativos <i>Bacteroides fragilis</i>
2f	2f	A	Carbapenêmicos	Sim – tazobactam Não – ácido clavulânico	Amplo espectro; inativam carbapenêmicos, cefalosporinas, aztreonam	KPC, IMI, SME Carbapenemases não metálicas	Cromossomo Plasmídio	<i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> e outros Gram-negativos
3a	3	B	Carbapenêmicos (metalo-β- -lactamases)	Não	Amplo espectro; inativam penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos	IMP, VIM Várias metalo-β- -lactamases	Plasmídio	<i>S. maltophilia</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>B. fragilis</i> , bacilos Gram- -negativos
3b	3	B	Carbapenêmicos (metalo-β- -lactamases)	Não	Pequeno espectro; inativam carbapenêmicos	Cph	Cromossomo	Bacilos Gram-negativos

inativam os aminoglicosídeos. As enzimas inativadoras dos aminoglicosídeos são codificadas em genes situados em transposons localizados no cromossomo e em plasmídios, podendo a capacidade de sua produção ser adquirida pelo fenômeno de conjugação. Algumas das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos são amplamente distribuídas entre as espécies bacterianas, sendo produzidas por microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Em geral, a resistência a um aminoglicosídeo se estende aos demais; contudo, dependendo da enzima produzida, a resistência pode não ser cruzada. Assim, é possível encontrar *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à gentamicina e sensíveis à tobramicina. Especialmente com a amicacina, a resistência cruzada pode não ocorrer (Tabela 24.10)^{8,13,18,23}.

Também está hoje em dia estabelecido que o principal mecanismo de resistência ao cloranfenicol se dá por inativação enzimática, em virtude da presença, nas bactérias

resistentes, da cloranfenicol-acetiltransferase de origem plasmidial. Sob ação enzimática, o antibiótico modificado perde a capacidade de ligar-se ao ribossomo bacteriano, deixando, assim, de exercer a atividade antimicrobiana. A resistência ao cloranfenicol se manifesta igualmente para o tianfenicol e tem sido observada com mais frequência em bacilos Gram-negativos causadores de infecções hospitalares. Epidemias de febre tifoide causadas por uma cepa de *S. typhi* albergando um plasmídio mediador da produção da cloranfenicol-acetiltransferase foram referidas em alguns países (México, Peru), mas a grande maioria dos isolamentos desse germe em nosso país mantém a sensibilidade à droga. O cloranfenicol também permanece como uma das principais drogas para o combate do *B. fragilis*, visto ser excepcional e sem significância clínica o achado de resistência a esse antibiótico entre os microrganismos anaeróbios¹³.

Tabela 24.10 – Enzimas inativadoras de aminoglicosídeos

Enzima produzida	Ação sobre antibióticos						Bactéria
	<i>Stm</i>	<i>Neo</i>	<i>Genta</i>	<i>Tobra</i>	<i>Amika</i>	<i>Netil</i>	
<i>Fosfotransferases</i>							
APH(3'')	+	+	0	0	V	0	Gram-positivo/Gram-negativo
APH(6)	+	0		0	0	0	Pseudomonas
APH(2'')	0	0	+	+	P	P	Gram-positivo
APH(5')	0	0	–	0	0	0	Pseudomonas
<i>Adeniltransferases</i>							
AAD(3')	0	0	0	0	0	0	Gram-negativo
AAD(6')	0	0	0	0	0	0	Estafilococo
AAD(4)	0	+	0	+	+	0	Estafilococo
AAD(2')	0	0	+	+	V	P	Gram-negativo
<i>Acetiltransferases</i>							
AAC(3)I	0	0	+	P	0	P	Gram-negativo
AAC(3)II	0	0	+	+	0	0	Gram-negativo
AAC(3)III	0	+	+	+	0	P	Gram-negativo
AAC(3)IV	0	+	+	+	0	+	Gram-negativo
AAC(2')	0	+	+	+	0	+	Gram-negativo
AAC(6')I	0	+	P	+	+	+	Gram-negativo
AAC(6')III	0	+	P	+	P	+	Pseudomonas
AAC(6')IV	0	+	P	+	+	+	Gram-positivo

P = pouco; V = variável.

Bactérias Gram-positivas e anaeróbias podem ficar resistentes à lincomicina e à clindamicina por conta da inativação enzimática por uma lincosamida-nucleotidil-transferase, codificada geneticamente em plasmídios¹³.

Alteração da permeabilidade às drogas

Muitos antibióticos altamente tóxicos para bactérias Gram-positivas, como a penicilina, só agem contra os bacilos Gram-negativos em concentrações muito elevadas. Um dos mecanismos envolvidos nessa resistência natural reside na impossibilidade de o antibiótico atingir o seu local de ação, por ser incapaz de atravessar a membrana externa lipopolissacarídica dos germes Gram-negativos. A resistência por alteração na permeabilidade adquirida por mutação passou a ter, nos dias atuais, grande importância ao se descreverem estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes aos glicopeptídeos por apresentarem espessamento da parede celular, resultante do aumento de sua síntese provocada por maior número de proteínas ligadoras de penicilinas.

A resistência decorrente de alterações na permeabilidade promovida por genes plasmidiais é pouco comum. Sua ocorrência é referida na *P. aeruginosa* resistente a antibióticos β -lactâmicos e ao cloranfenicol e em cepas de *E. coli* e de *Haemophilus influenzae* resistentes ao cloranfenicol. É também atribuída a raras cepas de pneumococo apresentando resistência múltipla. O mecanismo da impermeabilidade às drogas pode ser um dos fatores responsáveis pela resistência de estafilococos à meticilina (e isoxazolilpenicilinas); dos germes anaeróbios aos antibióticos β -lactâmicos; e dos bacilos Gram-negativos às quinolonas. Resulta de alterações nas porinas das membranas externas, havendo com isso o bloqueio da penetração das drogas em seu local de ação^{8,13,18,23}.

Alteração de sistemas de transporte na célula

A passagem dos antibióticos aminoglicosídeos através das membranas bacterianas está associada com a diferença de potencial elétrico existente entre o exterior e o interior da célula. Esses antibióticos têm carga elétrica positiva e são transportados para o meio interno celular, que tem carga elétrica negativa, pela diferença de potencial nas duas faces da membrana. O transporte ativo dos aminoglicosídeos é dependente de energia, a qual é derivada da passagem de elétrons, usando oxigênio ou, alternativamente, nitratos como um terminal receptor. A passagem dos aminoglicosídeos para o interior das células só é realizada, portanto, em condições aeróbias necessárias à geração do fluxo de elétrons. Isso explica a diminuição da atividade dessas drogas em condições anaeróbias e a resistência natural das bactérias anaeróbias, as quais não dispõem desse sistema

de transporte. A resistência aos aminoglicosídeos pode resultar de mutações que afetam o metabolismo energético da membrana, diminuindo com isso a diferença de potencial através da membrana e reduzindo a penetração dos antibióticos. Muitas vezes, a alteração no transporte dos aminoglicosídeos é responsável pela resistência adquirida da *P. aeruginosa* a essas drogas. Menos comumente, esse mecanismo tem sido relatado também em enterobactérias. Alterações no transporte ativo para o seu receptor constituem também o mecanismo de resistência para a ciclosserina e a fosfomicina, observada em mutantes de bacilos Gram-negativos. O surgimento espontâneo de mutantes resistentes à fosfomicina é observado com facilidade, ocasionando alteração do mecanismo de transporte^{8,13,18,23}.

Retirada ativa da droga do meio intracelular (efluxo)

A resistência às tetraciclina é muito comum entre os bacilos Gram-negativos entéricos portadores de plasmídios R conjugativos. Além das enterobactérias, plasmídios com genes determinantes de resistência às tetraciclina têm sido identificados em *H. influenzae*, *Bacillus* sp., *Bacteroides fragilis*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* (grupo B), *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* e *Vibrio cholerae*. Os genes determinantes de resistência às tetraciclina se expressam fenotipicamente sobretudo pela produção de proteínas localizadas na membrana citoplasmática que promovem o efluxo, isto é, a saída das tetraciclina da célula. Esse bombeamento ativo do antibiótico é dependente de energia ligada à movimentação de prótons, funcionando as proteínas de resistência como bombas de efluxo, transportando as tetraciclina para fora da célula. As bombas de efluxo não são específicas e podem funcionar para antibióticos de classes diferentes. Assim, a resistência por efluxo é a causa da resistência intrínseca natural do *Bacteroides fragilis* às fluoroquinolonas. Esse mecanismo também é comum na resistência de estafilococos e pneumococos aos macrolídeos e em mutantes do *Streptococcus pneumoniae* às fluoroquinolonas respiratórias. Em *P. aeruginosa* e em enterobactérias, o mecanismo de efluxo pode servir de resistência a múltiplos grupos de antibióticos como fluoroquinolonas, cloranfenicol, eritromicina e antibióticos β -lactâmicos. O mecanismo de efluxo está também envolvido na resistência do *Streptococcus pneumoniae* aos macrolídeos e às lincosamidas e dos fungos aos azóis antifúngicos, como fluconazol e itraconazol^{8,18,23,40,41}.

Alteração do receptor da droga

Em geral, a resistência aos antibióticos por alterações no seu receptor é adquirida por mutação cromossômica,

sendo pouco frequente a participação de plasmídios, tanto entre as bactérias Gram-positivas como nas Gram-negativas. A resistência aos antibióticos β -lactâmicos observada em cepas mutantes de *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. faecium*, *S. mitis* (grupo *viridans*), *Clostridium perfringens* pode ser devida à diminuição da afinidade desses antibióticos pelas proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), sítio natural de ação dos β -lactâmicos. Essa diminuição da afinidade pode resultar de quatro tipos de alterações nas PBP:

- Ausência ou diminuição no mutante resistente da principal PBP de ligação do antibiótico.
- Produção aumentada de uma PBP de menor importância na ação do antibiótico.
- Produção de uma PBP adicional com pequena afinidade de ligação ao antibiótico.
- Modificação na constituição da PBP alvo primário do antibiótico.

A resistência por modificação de receptor (PBP) é o principal mecanismo de resistência dos estafilococos à ação da meticilina e da oxacilina (conhecidos pela sigla MRSA ou ORSA) e do pneumococo à ação das penicilinas^{8,13,18,23}.

Nos estafilococos, essa resistência está relacionada à presença de um gene denominado *mecA*, que é carregado em um elemento genético conhecido como cassete cromossômico estafilocócico (*staphylococcal cassette chromosome*) ou SCCmec. Existem cinco tipos de *mecA*, os quais variam quanto ao tamanho e à atividade de resistência que provocam. Dependendo do tipo de SCCmec, estafilococos resistentes à meticilina serão mais encontrados em ambiente hospitalar (HA-MRSA) ou no meio comunitário (CA-MRSA).

Outro receptor que pode sofrer alterações em sua constituição em decorrência de mutações em genes cromossômicos é o ribossomo bacteriano. Modificações ou a ausência de proteínas do ribossomo resultam em resistência aos macrolídeos, às lincosamidas e aos aminoglicosídeos. Alterações em proteínas ribossomais têm sido descritas como importante mecanismo de resistência aos macrolídeos em mutantes de pneumococos e em estirpes de *Mycoplasma pneumoniae* recentemente descritas no Japão⁴².

Mudanças em receptor são também descritas em mutantes de gonococos, enterococos, estafilococos, pseudomonas e enterobactérias, mas têm pequena importância clínica, com exceção da resistência à estreptomicina observada no *M. tuberculosis* e em bacilos Gram-negativos.

A resistência às quinolonas resulta de mutações em genes cromossômicos, não sendo conhecida resistência mediada por plasmídios. Em consequência, formam-se DNA-girases modificadas, às quais não mais se ligam os antimicrobianos ativos. A resistência dos bacilos Gram-negativos a essas drogas vem aumentando entre *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia* e, mesmo, *H. influenzae*. Entre os estafilococos, porém, é cada vez mais frequente o isolamento de exemplares resistentes às fluoroquinolonas.

A resistência aos poliênicos (anfotericina B e nistatina) é rara. Algumas cepas de *Candida* sp. e *C. neoformans* isoladas de material clínico ou mantidas em laboratórios apresentam mutações cromossômicas que codificam a ausência ou a diminuição do ergosterol a membrana ou a formação de esteróis modificados com menor afinidade de ligação aos poliênicos. Resistência de espécies de *Candida* aos azóis antifúngicos (fluconazol, itraconazol) resulta também de alterações do ergosterol da membrana citoplasmática dos fungos⁴³.

Modificação do sistema metabólico ativo para a droga e síntese de vias metabólicas alternativas

A resistência natural às sulfonamidas e à trimetoprima mediada por genes cromossômicos é encontrada na *P. aeruginosa*, resultando de impermeabilidade às drogas, e entre as bactérias anaeróbias (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*), por conta da diminuída sensibilidade da di-hidrofolato-redutase desses microrganismos a essas drogas. A resistência adquirida às sulfonamidas e à trimetoprima é encontrada com frequência em agentes isolados de material clínico, em especial as enterobactérias, podendo ter origem em mutação cromossômica ou ser adquirida de plasmídios, e está relacionada ao metabolismo do ácido fólico e à síntese de ácidos nucleicos.

A síntese dos ácidos nucleicos fundamenta-se em uma sequência metabólica de derivados do ácido fólico, da qual participam diferentes redutases e sintetases que podem ser inibidas por quimioterápicos sulfonamídicos e diaminopirimidínicos. Inúmeros microrganismos podem desenvolver resistência a essas drogas por apresentarem modificações nesse sistema enzimático por meio dos seguintes mecanismos^{13,44,45}:

- Produção de di-hidropteroato-redutase modificada, apresentando menor suscetibilidade à inibição pelas sulfonamidas, encontrada em mutantes de *E. coli*, gonococos, pneumococos e meningococos.
- Produção de uma di-hidropteroato-sintetase adicional à normalmente existente, a qual é altamente

resistente à inibição pelas sulfonamidas e mantém o metabolismo dos folatos, observada nas enterobactérias.

- Produção de di-hidrofolato-redutase com menor afinidade pela trimetoprima, referida em mutantes ou presente em genes plasmidiais de *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, estafilococos e meningococos.
- Síntese de uma via metabólica alternativa, com a produção de dois tipos de di-hidrofolato-redutase, um dos quais não é inativado pela trimetoprima e passa a comandar a síntese dos tetra-hidrofolatos quando o outro tipo reage com a droga. Esse mecanismo é codificado em genes plasmidiais e constitui a mais importante causa da resistência em enterobactérias. O único exemplo de via metabólica alternativa de origem cromossômica foi encontrado em um mutante do *Enterococcus faecalis*.
- Hiperprodução de di-hidrofolato-redutase e de di-hidropteroato-sintetase, superando o efeito inibidor da trimetoprima e das sulfas, identificada em mutantes de *E. coli*, pneumococos, *Enterococcus faecium*.
- Perda da capacidade de sintetizar a enzima timidilato-sintetase, tornando o germe dependente de fontes exógenas de timina ou timidina e, assim, insensível ao efeito sequencial das sulfas e da trimetoprima, relatado em isolados de *H. influenzae*, *S. aureus* e enterobactérias.

Já a resistência ao metronidazol e outros nitroimidazólicos resulta de dois mecanismos mediados por genes cromossômicos: diminuição ou ausência da penetração da droga e diminuição da nitrorredução. A resistência a essas drogas foi identificada entre mutantes de bactérias anaeróbios e protozoários, mas sua importância clínica é insignificante na atualidade⁴⁶.

Resistência nos principais grupos bacterianos

Estafilococos

A elevada resistência dos estafilococos às penicilinas G e V, à ampicilina e à amoxicilina é extremamente difundida nos meios comunitário e hospitalar em todas as partes do mundo. Resulta de genes cromossômicos que codificam a produção de penicilinases. No ambiente de grande parte dos hospitais, é também elevada a resistência à meticilina, à oxacilina e às cefalosporinas de primeira e segunda gerações (em alguns hospitais, superior a 50%). Esses estafilococos receberam a denominação de MRSA ou ORSA (*Staphylococcus aureus* meticilina ou oxacilina

resistentes) e são mutantes que apresentam alterações nas PBP, local de ação dos β -lactâmicos. Mutantes resistentes à meticilina são atualmente descritos também na comunidade (Ca-MRSA), inclusive no Brasil. Muitas vezes, os estafilococos MRSA mostram-se também resistentes a macrolídeos, aminoglicosídeos e tetraciclina.

Os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) situam-se frequentemente como opção terapêutica nos casos de infecção grave por MRSA. Entretanto, o fenômeno de resistência a esses antibióticos também é observado em várias partes do mundo, inclusive no Brasil. Tais mutantes apresentam espessamento em sua parede celular que impede a ação da vancomicina e da teicoplanina. Os estafilococos resistentes aos glicopeptídeos têm como alternativas terapêuticas as estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), as oxazolidinonas, a tigeciclina, a daptomicina e a combinação da vancomicina com um antibiótico β -lactâmico antiestafilocócico^{47,48}.

Enterococos

Enterococos (*Enterococcus faecalis* e *E. faecium*) podem apresentar pequena sensibilidade aos aminoglicosídeos e à penicilina G, moderada sensibilidade à ampicilina e ao cloranfenicol, mas são bastante sensíveis aos glicopeptídeos, embora não raramente ocorram cepas hospitalares resistentes à vancomicina. Além da resistência aos β -lactâmicos, aos aminoglicosídeos e aos glicopeptídeos, os enterococos multirresistentes são insensíveis ao cloranfenicol, às tetraciclina, à eritromicina e à rifampicina. Seu isolamento varia de acordo com características locais. As alternativas atuais para o tratamento de infecções por enterococos resistentes às penicilinas e glicopeptídeos são o cloranfenicol, a tigeciclina, a quinupristina/dalfopristina, a daptomicina e as oxazolidinonas^{48,49}.

Pneumococos

A resistência do *Streptococcus pneumoniae* à ação das penicilinas constitui problema grave em vários países, em especial África do Sul, Espanha, França, EUA, Coreia do Sul e leste europeu. O isolamento de estirpes resistentes é maior no ambiente hospitalar que na comunidade; porém, descreve-se o encontro de 50% ou mais de amostras de pneumococo resistente isoladas de pacientes com infecções respiratórias ou meníngeas que chegam para atendimento médico naqueles países. A resistência à penicilina G expressa, da mesma maneira, a resistência à ampicilina, à amoxicilina e às cefalosporinas de primeira geração. Conceitualmente, consideram-se sensíveis à penicilina os pneumococos com CIM $\leq 0,06\mu\text{g/mL}$; resistência intermediária (RI) quando a CIM situa-se entre 0,1 e $1\mu\text{g/mL}$ e resistência elevada (RR) quando a CIM é $> 2\mu\text{g/mL}$.

Muitas vezes, os pneumococos com elevada resistência à penicilina o são também a outros antimicrobianos, configurando o *S. pneumoniae* multiresistente. Em geral, os pneumococos com elevada resistência às penicilinas mantêm a sensibilidade às fluoroquinolonas antipneumocócicas (levofloxacino, gemifloxacino, moxifloxacino) e aos glicopeptídeos. Dessa maneira, essas drogas representam alternativas terapêuticas para infecções causadas por essas estirpes resistentes – as fluoroquinolonas para as infecções respiratórias e a vancomicina e a teicoplanina para as infecções sistêmicas. Em relação às meningoencefalites pneumocócicas, a associação da vancomicina com a ceftriaxona apresentou sinergismo. A resistência intermediária à penicilina não oferece dificuldade para o tratamento de infecções respiratórias ou sistêmicas pelo pneumococo, visto que as doses usuais ou em ligeiro excesso de penicilinas e cefalosporinas são adequadas para promover níveis superiores ao limite dessa resistência. No entanto, a resistência intermediária pode influenciar a ação terapêutica das penicilinas nas meningites pneumocócicas, pois a concentração dessas drogas não atinge o pneumococo RI quando está situado nas meninges. Nessa circunstância, as cefalosporinas de terceira geração mostram-se adequadas para o tratamento. Contudo, nas meningoencefalites causadas por pneumococos com elevada resistência, a ceftriaxona ou a cefotaxima não são drogas eficazes⁴⁸.

No Brasil, o isolamento de pneumococos com elevada resistência à penicilina é ainda pouco frequente, mas vem aumentando nos últimos anos, sobretudo em grandes centros urbanos como Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador e Florianópolis^{50,51}. Por tal motivo, nesses locais, indica-se o tratamento empírico da meningoencefalite pneumocócica com vancomicina associada com ceftriaxona, até o resultado de exames do líquido cefalorraquidiano revelar a sensibilidade do germe.

Estreptococos

Os estreptococos β -hemolíticos permanecem sensíveis à ação dos antibióticos β -lactâmicos e a benzilpenicilina continua a ser a droga de escolha para o tratamento de infecções causadas por esses microrganismos. Esse fato talvez encontre explicação na incapacidade desses microrganismos produzirem β -lactamases⁵². Contudo, estirpes mutantes de *Streptococcus pyogenes* podem apresentar resistência às tetraciclinas, ao cloranfenicol, ao cotrimoxazol, à eritromicina e outros macrolídeos, podendo ou não manter a sensibilidade à clindamicina. Nos estreptococos do grupo *viridans* (*Streptococcus mitis*, *S. mutans*, *S. sanguis* e outros), a resistência à penicilina é encontrada em diferentes países (África do Sul, Argentina, Eslo-

váquia, Espanha, EUA), com frequência variável de 4 a 45%⁵³. É possível que o aumento da resistência dos estreptococos viridantes venha a se tornar um problema emergente no futuro também entre nós, comprometendo a eficácia da terapia penicilínica das endocardites e sepses causadas por esses microrganismos.

Gonococos e meningococos

A resistência da *Neisseria gonorrhoeae* à ação da penicilina G iniciou-se na década de 1950, no sudeste asiático e no Japão, e rapidamente distribuiu-se pela Ásia, África e EUA, registrando-se índices de resistência em 80% e até 100% de amostras cultivadas na Libéria, Mongólia e Indonésia. Paralelamente, também estabeleceu-se a resistência à ação das tetraciclinas e dos aminoglicosídeos. A resistência do gonococo às penicilinas tem origem plasmidial ou cromossômica. A primeira, transmissível, resulta de plasmídios contendo genes que codificam a produção de penicilinasas que tornam o microrganismo resistente também às cefalosporinas de primeira geração. A resistência cromossômica resulta de mutações que ocorreram em única ou múltipla etapa, originando genes que provocam modificações na permeabilidade do microrganismo às penicilinas ou que codificam modificações nas proteínas ligadoras de penicilinas. A resistência aos aminoglicosídeos tem, também, origem em mutações cromossômicas e resulta de alterações no ribossomo da célula bacteriana. Já a resistência às tetraciclinas pode ter origem plasmidial ou cromossômica e pode estar associada ou isolada da resistência às penicilinas. Mais recentemente, tem sido relatada a resistência do gonococo também à eritromicina e à azitromicina por um mecanismo de efluxo, resultante de mutações.

No Brasil, a resistência do gonococo às penicilinas é frequente, relatada em cerca de 85% das amostras isoladas no Rio de Janeiro, encontrando-se 34% de resistência às tetraciclinas e 20% à azitromicina⁵⁴. Por tal motivo, o Ministério da Saúde recomenda o emprego de fluoroquinolonas e da ceftriaxona como terapia de escolha para uretrite e cervicite gonocócica sem complicação.

A resistência de *Neisseria meningitidis* à ação das penicilinas surgiu na década de 1970 e é referida em países da África e Europa. Essa resistência resulta de mutações que originaram genes que codificam a produção de proteínas ligadoras de penicilinas com reduzida afinidade pela penicilina. Nas regiões onde meningococos resistentes e com reduzida sensibilidade à penicilina vêm sendo descritos, como Espanha, Portugal, França e Reino Unido, recomenda-se que a terapêutica das meningoencefalites meningocócicas seja realizada com ceftriaxona ou cefotaxima^{55,56}. Em nosso país, desconhece-se a resistência do meningococo às penicilinas.

Haemophilus influenzae

A resistência do *H. influenzae* à ampicilina em diferentes partes do mundo situa-se entre 10 e 50%, predominando em estirpes do sorotipo B, produtoras de β -lactamases mediadas por plasmídios. Além dos β -lactâmicos, o *H. influenzae* adquiriu também resistência para tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina e sultametoxazol + trimetoprima em índices variáveis entre diferentes países. No Brasil, o isolamento de hemófilos resistentes à ampicilina e à amoxicilina produtores de β -lactamases foi registrado em 27% de amostras colhidas no Rio Grande do Norte, em 16% em São Paulo e em 62% em Minas Gerais. As estirpes de *H. influenzae* isoladas em nosso país mantêm a sensibilidade às cefalosporinas de segunda e terceira gerações, às fluoroquinolonas, à associação de amoxicilina ou piperacilina com inibidores de β -lactamases e à azitromicina⁵⁷.

Enterobactérias

O padrão de resistência/sensibilidade dos bacilos Gram-negativos é muito variável de país para país, de cidade para cidade, de hospital para hospital, o que exige o reconhecimento da sensibilidade local desses microrganismos para a condução mais segura da terapia das infecções por eles causadas. Mais ainda, a sensibilidade microbiana aos antibacterianos deve ser periodicamente avaliada em uma comunidade, uma vez que modificações nos padrões de sensibilidade/resistência podem ocorrer gradualmente ou, por vezes, de maneira abrupta.

Os bacilos Gram-negativos entéricos são, na atualidade, bastante resistentes aos antimicrobianos tradicionalmente ativos, como sulfonamidas, ampicilina, cefalosporinas de primeira geração e aminoglicosídeos. Tal resistência é observada tanto em ambiente hospitalar como no meio extra-hospitalar em todos os países e foi adquirida sobretudo por mecanismos de mutação, transposição e conjugação. A eficácia das cefalosporinas de segunda e terceira gerações, elevada quando de sua introdução na terapia, há mais de 30 anos, é, nos dias atuais, também menos consistente em relação aos bacilos Gram-negativos hospitalares, revelando-se diminuição da sensibilidade sobretudo das espécies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Morganella*. Entre nós, a resistência das enterobactérias é elevada e difusamente observada em diferentes estudos microbiológicos.

Em estudo realizado em 1997 em três laboratórios de referência nas cidades de Florianópolis, Rio de Janeiro e São Paulo, Sader *et al.*⁵⁸ registraram a sensibilidade à ceftriaxona em 93%, 84% e 47%, respectivamente, em exemplares de *Escherichia coli*, *Enterobacter* e *Klebsiella* originados de hemoculturas de pacientes hospitalizados.

Resultados similares foram observados para a sensibilidade à gentamicina e ao aztreonam.

Um fator agravante na resistência das enterobactérias foi a emergência de microrganismos capazes de produzir β -lactamases de espectro estendido (ESBL), que as tornam resistentes às cefalosporinas de terceira e quarta gerações, às penicilinas de quarta geração e aos monobactâmicos. Essa resistência tem origem cromossômica e, inicialmente, era observada em cepas de *Enterobacter*, sendo induzida pela terapia com cefoxitina e cefalosporinas da terceira geração^{25,59}. Atualmente, a resistência devida à produção de ESBL, seja de origem cromossômica ou plasmidial, é demonstrada em *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* e outros bacilos Gram-negativos, inclusive em amostras hospitalares em nosso país^{18,58-60}. Essas bactérias podem ou não ser sensíveis a penicilinas associadas com inibidores de β -lactamases, sobretudo à associação da piperacilina com o tazobactam, mas sua sensibilidade é mais frequentemente mantida aos carbapenêmicos, ao ciprofloxacino e outras fluoroquinolonas⁶⁰. Contudo, mais recentemente, a resistência das enterobactérias às fluoroquinolonas, tanto no meio hospitalar como na comunidade extra-hospitalar, tornou-se também uma realidade em diferentes países, resultante de mutações que conduzem a alterações nas topoisomerasas. A ocorrência desses mutantes resistentes tem sido relacionada ao maior emprego de quinolonas na terapia humana e, também, ao uso dessas drogas na terapia e profilaxia de infecções em animais⁶¹⁻⁶³.

Bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*)

Nos últimos anos, a resistência de *P. aeruginosa* aos antimicrobianos vem se acentuando em todos os países, sobretudo no ambiente hospitalar, sendo descritos surtos de infecções hospitalares por estirpes multirresistentes inclusive em nosso país⁵⁸. Esse aumento da resistência está relacionado ao uso maciço de antimicrobianos e à facilidade de esse microrganismo adquirir resistência por fenômenos de mutação, conjugação, transposição e indução, tornando a ação dos antimicrobianos obsoleta, como no caso da carbenicilina, ou imprevisível, como no caso da ceftazidima ou dos aminoglicosídeos. A pressão seletiva, selecionando e concentrando os microrganismos resistentes, exerce papel indutor, liberando genes de resistência não manifestos em condições normais, sem a exposição aos antimicrobianos. Nesse sentido, são escl-

recedores os trabalhos de Carmeli *et al.*⁶⁴ e Troillet *et al.*⁶⁵, que revelam a atividade adversa do uso do imipeném como fator de risco para o aumento da resistência da *Pseudomonas aeruginosa* a diferentes drogas antipseudomonas. As mesmas considerações são aplicáveis ao *Acinetobacter baumannii*, cuja participação em infecções hospitalares, sobretudo em UTI, é preocupante por conta da elevada resistência a múltiplos antimicrobianos. As drogas ativas contra esse patógeno limitam-se, muitas vezes, a polimixinas, carbapanêmicos, ciprofloxacino e ampicilina associada com sulbactam, não sendo raro o encontro de multirresistência, com sensibilidade somente às polimixinas^{58,60}. Em relação à *S. maltophilia* e à *B. cepacia*, germes menos encontrados em infecções oportunistas em pacientes hospitalizados, a sensibilidade/resistência deve, também, ser avaliada por testes de sensibilidade da amostra isolada, considerando sua resistência variável aos antimicrobianos. Tais microrganismos, porém, costumam ser sensíveis à associação de ticarcilina com clavulanato e ao cotrimoxazol.

Outros agentes microbianos

As micobactérias podem desenvolver resistência às drogas ativas por mecanismo de mutação. Tanto o *Mycobacterium tuberculosis* como o *M. leprae* desenvolvem resistência com facilidade quando uma só substância antimicrobiana é administrada e quando a população microbiana é grande. As mutações que originam resistência às drogas antituberculosas são, de certo modo, previsíveis nas populações selvagens do *M. tuberculosis*, estimando-se a ocorrência de resistência à rifampicina⁶⁶ na proporção de 1/10⁸, à isoniazida e ao etambutol em 1/10⁶ e à etionamida e capreomicina em 1/10³. Em nosso país, estima-se a resistência primária à isoniazida em 5,9%, à rifampicina em 1,1% e ao etambutol em 0,1%, sendo de 0,9% a resistência combinada à isoniazida e rifampicina. Mais frequentemente entre nós, a resistência ou multirresistência é secundária e resulta do abandono do tratamento⁶⁷. O mecanismo bioquímico da resistência correlaciona-se com a ação da droga utilizada⁶⁶.

A resistência às drogas antifúngicas, pouco frequente no passado recente, vem aumentando nos dias atuais, relacionada com o maior uso dos azóis antifúngicos, em especial os triazóis fluconazol e itraconazol. A resistência resulta de fenômenos de mutação e, em relação aos azóis, deve-se a modificações ou hiperprodução da demetilase do sistema enzimático citocromo P450, a enzima envolvida na síntese do lanosterol da membrana fúngica. Ademais, a resistência pode resultar de menor afinidade da enzima pela droga. Descreve-se também um mecanismo de efluxo que retira a droga ativa nas células resistentes. A resistência

adquirida à anfotericina B e a outros polienos é mais rara e resulta de modificações na composição dos esteróis da membrana celular, alterando sua permeabilidade⁴⁰.

A resistência adquirida nos microrganismos anaeróbios é ainda pouco frequente, sendo incomum a falha da terapia específica por motivo da resistência. Sabe-se que *Bacteroides* do grupo *fragilis* são constitutivamente resistentes às penicilinas e às cefalosporinas, por conta da produção de β -lactamases. Tais enzimas podem também ser produzidas por estirpes de *Fusobacterium* e *Clostridium*, mas em geral os anaeróbios mantêm boa sensibilidade aos β -lactâmicos. Além da produção enzimática, os *B. fragilis* podem resistir às penicilinas e cefalosporinas por serem impermeáveis às drogas e por modificação nas proteínas ligadoras de penicilinas.

A ocorrência de resistência adquirida entre os anaeróbios tem sido descrita para a clindamicina, em particular na Espanha e no Japão. Resulta de genes adquiridos por mutação ou transposição genética e manifesta-se por modificação do ribossomo. Já a resistência para as tetraciclina é comum entre as diferentes bactérias anaeróbias e rapidamente expandiu-se por todos os países, sendo mediada por genes que codificam um ribossomo protegido e um mecanismo de efluxo. A resistência para o metronidazol e outros 5-nitroimidazóis é rara, permanecendo abaixo de 1%. Nas bactérias em que essa resistência foi descrita, seu mecanismo resulta da diminuição da permeabilidade ou da redução da atividade de nitrorredutases. Por fim, é excepcional a resistência ao cloranfenicol, tendo sido descrita em estirpes de *B. fragilis* capazes de inativar a droga⁴⁸.

Medidas de controle da resistência

A resistência bacteriana é um fenômeno dinâmico, previsível em determinados microrganismos e variável para a maioria das espécies bacterianas em função da pressão seletiva do uso de antimicrobianos. Diversas evidências indicam que genes de resistência já existiam no conjunto dos genes bacterianos previamente à introdução dos antimicrobianos na terapia humana. Isso é necessário fundamentalmente entre os microrganismos produtores de antibióticos, que necessitam de mecanismos de resistência para se protegerem a si mesmos dos antibióticos que produzem. Assim, por exemplo, o *Streptomyces erythraeus*, que produz a eritromicina, protege-se da ação desse antibiótico pela metilação de seu RNA ribossômico 23S, impedindo a ação da droga no seu receptor. Outro exemplo é encontrado na *Nocardia mediterranei* (antes denominada *Streptomyces mediterranei*), que é naturalmente resistente às rifamicinas que produz por apresentar uma RNA-polimerase modificada.

Embora existente já na pré-antibiótica, a resistência fora da característica biológica dos microrganismos não era um fenômeno comum e disseminado. Conquanto mutantes com novas características genéticas de sensibilidade aos antimicrobianos surgissem e continuem a surgir entre os microrganismos, a tendência do mutante é desaparecer, assumindo a população bacteriana sua característica própria de sensibilidade às drogas. Certamente, também, os mecanismos de transdução, conjugação e transposição sempre ocorreram ao mundo microbiano, possibilitando a transferência de genes de resistência. Entretanto, os germes assim resistentes eram pouco expressivos e tendiam a desaparecer ou ficar restritos em número, em decorrência da competição biológica com as bactérias sensíveis, majoritariamente prevalentes.

O combate à resistência bacteriana pode ser realizado por meio de diversas medidas, quais sejam^{10,12,13,19}:

- Reversão ao estado de sensibilidade primitiva por perda de fatores de resistência ou por mutação: conforme já referido, os fatores R podem ser perdidos pela ação de certas drogas, como sulfato de dodecil e derivados da acridina, as quais têm também ação mutagênica. Tais drogas não são usadas na prática, mas o descobrimento de outras substâncias aplicáveis em condições naturais constitui uma linha de pesquisa.
- Uso de altas concentrações do antibiótico para superar o mecanismo de inativação: conquanto aplicável *in vitro* para vários microrganismos, o método é impraticável *in vivo*, devido às limitações de doses impostas pelos efeitos tóxicos que advêm com o uso de doses elevadas dos antibióticos.
- Rodízio de uso de antibióticos em hospitais: a descontinuação do uso de um antibiótico no ambiente hospitalar acompanha-se, muitas vezes, da redução ou do desaparecimento dos germes resistentes a esse antibiótico, com o retorno da microbiota sensível. Contudo, essa medida só exerce ação benéfica se, no local, não houver germes portadores de plasmídios com resistência múltipla e se os antibióticos que permanecem em uso no local não forem afetados pelos mesmos mecanismos bioquímicos da resistência à droga retirada.
- Uso da associação de antibióticos: esse método foi inicialmente preconizado para o combate à resistência. Posteriormente, verificou-se que, à exceção das infecções por micobactérias, que têm crescimento lento e onde a resistência se dá por mutação em única etapa com níveis de mutação baixos, o uso associado de antibióticos em geral não reduz o fenômeno da resistência, pode promover a multirresistência, aumenta o risco de efeitos adversos e enca-

rece o tratamento. Além da terapia das micobacterioses, na qual se recomenda o uso associado de antimicrobianos para evitar o desenvolvimento de mutantes resistentes, também nas infecções estafilocócicas tratadas com penicilinas ou cefalosporinas admite-se que a associação de rifampicina ou de aminoglicosídeos com ação antiestafilocócica (como gentamicina ou amicacina) ao início do curso terapêutico reduza a ocorrência do fenômeno da tolerância desse microrganismo às drogas β -lactâmicas.

- Descoberta de novos antimicrobianos: constitui um dos caminhos mais explorados pela indústria farmacêutica, buscando-se o encontro de antimicrobianos naturais e sintéticos ou semissintéticos que não sofram a ação dos mecanismos de resistência dos microrganismos. Em termos práticos, essa descoberta de novas drogas tem sido fértil entre as cefalosporinas, os glicopeptídeos e as quinolonas. Nem sempre, porém, se tem alcançado o objetivo de obtenção de drogas eficazes, com estrutura que impeça a ação do mecanismo bioquímico da resistência, de baixa toxicidade e de custo acessível à maioria da população. Os novos antimicrobianos são necessários, mas sua utilidade prática só será mantida se forem usados com propriedade, sabedoria e moderação.
- Inibição do mecanismo bioquímico da resistência: das tentativas nesse sentido, a de maior êxito se relaciona à descoberta de substâncias inibidoras das enzimas inativantes dos antibióticos. Essa é uma das medidas mais pesquisadas na atualidade, após a verificação de que determinadas substâncias são capazes de inibir as β -lactamases produzidas pelos bacilos Gram-negativos e o estafilococo. Em particular, é notável a eficácia do uso do ácido clavulânico, do sulbactam e do tazobactam em associação com penicilinas, restaurando sua atividade contra microrganismos produtores de determinadas β -lactamases. O uso associado de antibióticos com substâncias inibidoras do mecanismo de resistência do germe representa, em futuro próximo, um dos principais meios de se combater a resistência bacteriana.
- Limitação do uso de antibióticos para a promoção do crescimento de animais: recomenda-se que nenhum antimicrobiano que tenha valor terapêutico para o homem ou que mostre resistência cruzada com antibióticos ativos em terapia humana seja usado com a finalidade de promover o desenvolvimento de animais.
- Vigilância epidemiológica e sistemas e programas de controle de infecção: tal medida é importante para o estabelecimento de medidas para melhorar o uso terapêutico e profilático de antimicrobianos em hospitais e centros de atendimento a pacientes, estabelecendo-se rotinas específicas mínimas aplicáveis ao local.

- Restrição ao uso dos antibióticos: é a medida de impacto mais importante e realizável em curto prazo, devendo os antibióticos e quimioterápicos ser restringidos a indicações clínicas bem precisas, tanto em medicina e odontologia humana, como na veterinária. A prescrição desses medicamentos deve ser realizada somente por profissionais médicos, dentistas e veterinários, havendo recomendações para que a aquisição de antibióticos só seja permitida mediante receita médica, medida adotada por vários países. Como expresso por técnicos da Organização Mundial da Saúde, a antibioticoterapia é inapropriada se for desnecessária ou se a escolha da droga for inconveniente por haver melhor opção de escolha ou se for administrada em dose errada. Deve-se, portanto, condenar o uso indiscriminado dessas drogas sem o diagnóstico etiológico definido ou presuntivo de um processo infeccioso, sem a seleção da droga em função da sensibilidade conhecida ou presumida do agente causal e sem o conhecimento das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do antibiótico escolhido.
- Educação para a prescrição e o uso de antimicrobianos: é, certamente, a mais importante e a mais difícil de ser estabelecida, pois existe um pensamento geral de que os antimicrobianos são balas mágicas sempre benéficas e que não causam mal. A educação para a prescrição de antimicrobianos por profissionais da saúde inicia-se nas escolas e deve permanecer por toda a vida ativa do médico, dentista, veterinário e de outros profissionais da saúde. Da mesma maneira, a população deve ser educada sobre os riscos e benefícios dos antimicrobianos, devendo ser orientada para evitar a automedicação. O uso criterioso dos antibióticos previne a emergência de bactérias resistentes e proporciona uma redução na pressão seletora de microrganismos resistentes. Sua adoção depende dos profissionais da saúde e da ação dos poderes públicos.

REFERÊNCIAS

1. ALBERT, A. *Selective Toxicity*. 4 ed. London: Methuen, 1968.
2. ABRAHAM, E. P.; CHAIN, E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, v. 146, p. 837, 1940.
3. KIRBY, W. M. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science*, v. 99, p. 452-453, 1944.
4. BAUER, A. W. et al. Drug usage and antibiotic susceptibility of staphylococci. *JAMA*, v. 173, p. 475-480, 1960.
5. KIEHL, L. F. (ed.). A resistência bacteriana. *Rassegna Med. Cult.*, agosto, 1973. (Coleção de Trabalhos).
6. MEDEIROS, A. et al. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin. Infect. Dis.*, v. 24, suppl. 1, p. S19-S21, 1997.
7. OGAWARA, H. Antibiotic resistance in pathogenic and producing bacteria, with special reference to β -lactam antibiotics. *Microbiol. Rev.*, v. 45, n. 4, p. 591-619, 1981.
8. CHEN, L. K. et al. Pathogens resistant to antibacterial agents. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, v. 23, p. 817-845, 2009.
9. SAUNDERS, J. R. Genetics and evolution of antibiotic resistance. *Br. Med. Bull.*, v. 40, p. 54-60, 1984.
10. BAQUERO, F. Antibiotic resistance in Spain: what can be done? *Clin. Infect. Dis.*, v. 23, n. 4, p. 819-823, 1996.
11. BÉBÉAR, C. M.; PEREYRE, S. Mechanisms of drug resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, v. 5, p. 263-271, 2005.
12. HUGHES, J. M.; TENOVER, F. C. Approaches to limiting emergence of antimicrobial resistance in bacteria in human populations. *Clin. Infect. Dis.*, v. 24, suppl. 1, p. S131-S135, 1997.
13. TAVARES, W. Resistência bacteriana. In: *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.
14. ACAR, J. F.; SABATH, L. D. Bacterial persistence in vivo: resistance or tolerance to antibiotics. *Scand. J. Infect. Dis.*, suppl. 14, p. 86-91, 1978.
15. SABATH, L. D. et al. A new type of penicillin resistance of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, v. 1, p. 443-447, 1977.
16. McDERMOTT, W. Microbial persistence. *Yale J. Biol. Med.*, v. 30, p. 257-91, 1958.
17. TUNER, K.; NORD, C. E. Betalactamase-producing microorganisms in recurrent tonsillitis. *Scand. J. Infect. Dis.*, suppl. 39, p. 83-85, 1983.
18. FRAIMOW, H. S.; TSIGRELIS, C. Antimicrobial resistance in the Intensive Care Unit. *Crit. Care Clin.*, v. 27, p. 163-205, 2011.
19. TRABULSI, L. R. Aspectos médicos da resistência bacteriana a drogas. *Rev. Microbiol.*, supl. espec., p. 1-30, 1973.
20. ZULIANI, M. E.; TRABULSI, L. R. Resistência microbiana a drogas. *Ars Curandi*, v. 5, n. 5, p. 50-72, 1972.
21. BENVENISTE, R.; DAVIES, J. Mechanism of antibiotic resistance in bacteria. *Ann. Rev. Biochem.*, v. 42, p. 471-506, 1973.
22. MURRAY, B. E.; MOELLER JR., R. C. Patterns and mechanisms of antibiotic resistance. *Med. Clin. North Am.*, v. 62, p. 899-923, 1978.
23. POOLE, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *J. Appl. Microbiol.*, v. 92, p. 55S-63S, 2002.
24. SANDERS, C. C. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: a concern. *J. Infect. Dis.*, v. 147, p. 585-589, 1983.
25. SANDERS, C. C.; SANDERS JR., W. E. Emergence of resistance to cefamandole: possible role of cefoxitin – inducible beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 15, p. 792-797, 1979.
26. SAUNDERS, J. R. Transposable resistance genes. *Nature*, v. 258, p. 384, 1975.
27. NOVICK, R. P. Plasmids. *Scientif. Am.*, v. 243, n. 6, p. 77-89, 1980.
28. LEVY, S. B.; MARSHALL, B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat. Med.*, v. 10, suppl. 12, p. S122-S129, 2004.
29. CAMPOS, H. S. *Mycobacterium tuberculosis* resistente: de onde vem a resistência? *Bol. Pneumol. Sanit.*, v. 7, p. 51-64, 1999.

30. BUU-HOI, A. et al. R-factors in gram-positive and gram-negative aerobic bacteria selected by antimicrobial therapy. **Scand. J. Infect. Dis.**, suppl. 49, p. 46-55, 1986.
31. CABELLO, F.; SILVA, A. B. Resistência bacteriana a antibióticos mediante herencia extracromossômica. **Rev. Med. Chile**, v. 101, n. 3, p. 216-222, 1973.
32. IMSANDE, J. Genetic regulation of penicillinase synthesis in gram-positive bacteria. **Microbiol Rev** 1978;42:67-83.
33. OGLE, J. W. et al. Development of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem, norfloxacin and ciprofloxacin during therapy. **J. Infect. Dis.**, v. 157, p. 743-748, 1988.
34. BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated classification of β -lactamases. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 54, p. 969-976, 2010.
35. PATERSON, D. L.; BONOMO, R. A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 18, p. 657-686, 2005.
36. NEU, H. C. Contribution of beta-lactamases to bacterial resistance and mechanisms to inhibit beta-lactamases. **Am. J. Med.**, v. 79, suppl. 5B, p. 2-12, 1985.
37. BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 39, p. 211-233, 1995.
38. JACOBY, G. A.; ARCHER, G. L. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, p. 601-612, 1991.
39. AMBLER, R. P. The structure of β -lactamases. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B.**, v. 289, p. 321-331, 1980.
40. GHANNOUM, M. A.; RICE, L. B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 12, p. 501-517, 1999.
41. POOLE, K. Efflux-mediated multiresistance in gram-negative bacteria. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 10, p. 12-26, 2004.
42. WYERZBOWSKY, A. K. et al. Macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* isolated over 6 years of Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study (CROSS) (1998–2004). **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 60, p. 733-740, 2007.
43. VANDEN BOSSCHE, H. et al. Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. **Med. Mycol.**, v. 36, suppl. 1, p. 119-128, 1998.
44. HAMILTON-MILLER, J. M. T. Mechanisms and distribution of bacterial resistance to diaminopyrimidines and sulphonamides. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 5, suppl. B, p. 61-73, 1979.
45. TOWNER, K. J. Resistance to antifolate antibacterial agents. **J. Med. Microbiol.**, v. 36, p. 4-6, 1992.
46. ROSENBLATT, J. E.; EDSON, R. S. Metronidazole. **Mayo Clin. Proc.**, v. 62, p. 1013-1017, 1987.
47. GALES, A. C. et al. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 13, p. 90-98, 2009.
48. TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, p. 281-301, 2000.
49. HUYCKE, M. M.; SAHM, D. F.; GILMORE, M. S. Multiple-drug resistant Enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. **Emerging Infect. Dis.**, v. 4, p. 239-249, 1998.
50. BRANDILEONE, M. C. C. et al. Characteristics of isolates of *Streptococcus pneumoniae* from middle aged and elderly adults in Brazil: capsular serotypes and antimicrobial sensitivity with invasive infections. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 2, n. 2, p. 90-96, 1998.
51. CASTANHEIRA, M. et al. Changing antimicrobial susceptibility patterns among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). **Microb. Drug Resist.**, v. 12, p. 91-98, 2006.
52. HORN, D. L. et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report of a symposium. **Clin. Infect. Dis.**, v. 26, p. 341-345, 1998.
53. KRCMERY, V.; TRUPL, J. Bacteraemia due to penicillin-resistant *Streptococcus viridans* in cancer patients, before and after prophylaxis with penicillin. **Lancet**, v. 346, p. 1362-1363, 1995.
54. BARRETO, N. A. et al. Resistência dos gonococos: uma década perdida. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, v. 12, n. 6, p. 5-7, 2000.
55. FERREIRA, E. et al. Antimicrobial susceptibility, serotype and genotype distribution of meningococci in Portugal, 2001-2002. **Epidemiol. Infect.**, v. 134, p. 1203-1207, 2006.
56. OPPENHEIM, B. A. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. **Clin. Infect. Dis.**, v. 24, suppl. 1, p. S98-S101, 1997.
57. CASAGRANDE, S. T. et al. Vigilância de base laboratorial de resistência aos antimicrobianos em *Haemophilus influenzae* isolados de casos de meningite no Brasil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 3, suppl. 2, p. S107, 1993.
58. SADER, H. S. et al. Results of the 1997 SENTRY antimicrobial surveillance program in three Brazilian medical centers. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 3, p. 63-79, 1999.
59. DRUSANO, G. L. Infection in the Intensive Care Unit: β -lactamase-mediated resistance among *Enterobacteriaceae* and optimal antimicrobial dosing. **Clin. Infect. Dis.**, v. 27, suppl. 1, p. S111-S116, 1998.
60. HASHIMOTO, A. et al. Avaliação da sensibilidade a antimicrobianos em bactérias gram-negativas isoladas em hemoculturas. Resultados de um estudo brasileiro multicêntrico. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 3, suppl. 2, p. S103, 1999.
61. GARAU, J. et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 43, p. 2736-2741, 1999.
62. THRELFALL, E. J. et al. Resistance of ciprofloxacin in nontyphoidal salmonellas from humans in England and Wales – the current situation. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 5, p. 120-134, 1999.
63. WHO Meeting. Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. Geneve: WHO, 1998.
64. CARMELI, Y. et al. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 43, p. 1379-1829, 1999.
65. TROILLET, N. et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. **Clin. Infect. Dis.**, v. 25, p. 1094-1098, 1997.
66. CAMPOS, S. B. et al. Drogorresistencia en tuberculosis. **Enferm. Infecc. Microbiol.**, v. 14, p. 166-170, 1994.
67. FIUZA DE MELO, F. A. et al. Tuberculose multirresistente. **J. Pneumol.**, v. 19, n. 2, p. 73-82, 1993.

Quimioterapia da Malária Grave

Lucio Caparelli ♦ José Carlos Pessoa de Mello

INTRODUÇÃO

A malária é um flagelo que atinge os países de climas tropical e temperado há milhares de anos. É uma infecção causada por espécies de protozoários dentro do gênero *Plasmodium*, que se segue a picadas de fêmeas de mosquitos anofelinos infectados, em especial *Anopheles darlingi*. De 300 mil casos por ano notificados pelo Ministério da Saúde (2008), mais de 99% são da região amazônica legal, composta dos Estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, sendo, em números redondos, quase 90% por *P. vivax* e 10% por *P. falciparum* e poucos por outros plasmódios. O risco de contrair a doença não é uniforme nessa região, sendo perto de 90% adquirida na área rural e pouco mais de 10% na urbana. Os casos diagnosticados fora dessa área são, em sua grande maioria, importados. Após um ciclo complexo, a infecção dá-se no interior dos eritrócitos, que rompem com a evolução dos parasitos (então chamados de trofozoítos e, a seguir, esquizontes), determinando assim anemia hemolítica. Cursa com febre, anemia e esplenomegalia. O diagnóstico é feito por microscopia, pela observação direta dos parasitos no sangue, após coloração, tanto pela técnica de distensão sanguínea como pela gota espessa. Na maior parte das vezes, o tratamento e o seguimento dos pacientes acometidos com malária são ambulatoriais e feitos por via oral, sendo por volta de 1% os internados. Entre os pacientes que necessitam de hospitalização, estão aqueles no extremo de faixa etária – menores de 1 ano ou maiores de 70 anos –, gestantes e imunodeprimidos. As formas graves quase sempre acontecem por atraso no diagnóstico e demora no início dos medicamentos. Ainda que a malária por *P. vivax* possa cursar com gravidade e mesmo ser fatal, isso é pouco frequente. Assim, as formas graves e gravíssimas que necessitam de cuidados intensivos quase sempre são pelo *P. falciparum*. Isso ocorre porque, além

de a hemólise ser muito mais intensa com essa espécie, os eritrócitos infectados aderem-se às células endoteliais da microvasculatura (citoaderência) e retardam a circulação, causando anóxia relativa em variados órgãos e disfunções subsequentes (coma, acidose metabólica, edema pulmonar, insuficiência renal, hipoglicemia, anemia acentuada, entre outras). Por isso, é crítica a identificação da espécie de plasmódio quando do diagnóstico. Na dúvida, se o paciente estiver grave, conduzir o caso como *P. falciparum*. É uma emergência médica. Quando ocorre óbito (1% no geral, 10 a 20% nas formas mais avançadas), muitas vezes ele é precedido de choque. Infelizmente, o arsenal terapêutico disponível contra a enfermidade não tem se expandido conforme necessário e a doença encontra-se entre aquelas consideradas negligenciadas pela pesquisa dos grandes laboratórios farmacêuticos. Ainda não há uma vacina disponível, o que aumenta a importância de se conhecer o seu tratamento. Aqui serão apresentadas as drogas de uso nesses pacientes.

MEDICAMENTOS USADOS NA MALÁRIA GRAVE

Nesses pacientes, o crítico é, ao lado das medidas gerais de suporte, dispor-se de uma droga que elimine o mais rápido possível os parasitos sanguíneos, ou seja, um esquizonticida sanguíneo de ação rápida. São essas (esquizontes) as formas responsáveis pela gravidade imediata do paciente e que o levam ao óbito. Em determinadas áreas do mundo em que o *P. falciparum* ainda é sensível à cloroquina, quimicamente uma 4-aminoquinoleína, ela que é empregada. Essa não é uma realidade brasileira, onde a quase totalidade dos *P. falciparum* é resistente à cloroquina. Entre nós, recomendados como esquizonticidas sanguíneos de ação rápida a quinina e a artemisinina e os derivados desta.

As formas graves de *malaria falciparum* quase sempre necessitam de medicação venosa, ainda que, na falta desta, comprimidos possam ser deglutidos ou esmagados e introduzidos por cateter nasoenteral. Entretanto, nessa excepcionalidade, não há garantia de absorção, que é deficitária pela própria doença, além de poder induzir vômitos. Registre-se que as formulações orais de quinina apresentam excelente absorção intestinal, conferindo elevados níveis sanguíneos. As vias intramuscular e retal (derivado da artemisinina em supositório), igualmente, não são utilizadas ou somente em situações peculiares.

Quinina

Índios sul-americanos na América pré-colombiana já utilizavam a casca da quina, árvore do gênero *Cinchona*, para tratamento de febre. Coube aos jesuítas difundir o seu uso entre os conquistadores, sendo reconhecida oficialmente como *Cortex Peruanus* pela *London Pharmacopoeia* de 1677. O alcaloide foi retirado do pó da casca da árvore pelos químicos franceses, Pierre Pelletier e Joseph Caven-tou, em 1820. Por mais de três séculos, foi o esquizonticida de ação mais rápida conhecido, só nos anos 1970, perdendo essa posição para a artemisinina (ver adiante).

- **Mecanismo de ação:** a estrutura química consiste em um anel quinoleínico biconjugado heterocíclico ligado a um anel quinuclidínico alifático bi-heterocíclico (Fig. 24.14). A quinina é um esquizonticida potente para todas as formas de *Plasmodium* humano, e também gametocitocida, exceto para o *P. falciparum*. Seu mecanismo de ação ainda não está bem estabelecido, envolvendo várias possibilidades, sendo a mais aceita a inibição da polimerização do heme. Há evidências de que os antimaláricos quinoleínicos atuam interferindo na cristalização da hemozoína, que tem por unidade básica a β -hema-tina. Quando dentro do eritrócito, o parasito depende da proteólise da hemoglobina para sua nutrição, mas o grupamento heme é tóxico para o *Plasmodium*, sendo necessária sua conversão em um produto não tóxico, a hemozoína. Essa fase do processo parece ser o sítio da ação da quinina, atuando dentro do vacúolo digestivo dos parasitos.
- **Farmacocinética:** a quinina é apresentada em comprimidos ou cápsulas de uso oral (sulfato de quinina, chamado de quinino) ou intravenosa (bicloridra-to de quinina), ambos contendo normalmente 500mg de quinina. Sua biodisponibilidade é de aproximadamente 80% nos indivíduos saudáveis, e o pico da concentração plasmática é alcançado entre 3 e 5h.

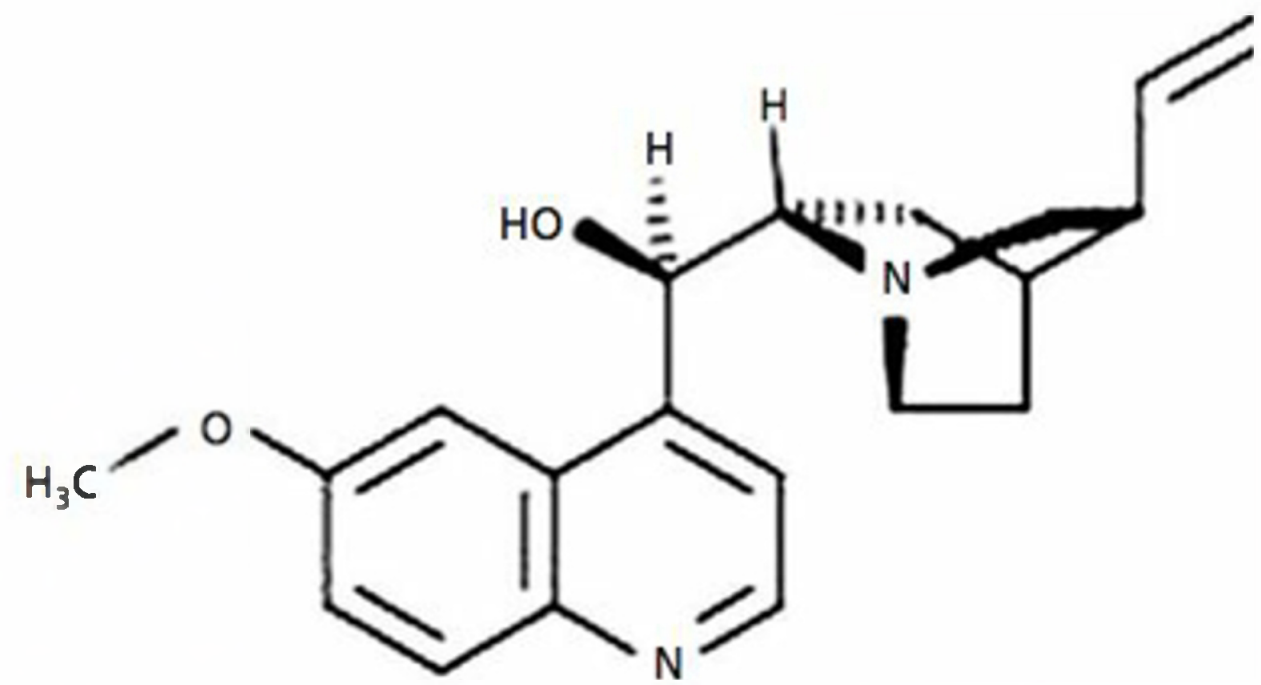


Figura 24.14 – Fórmula estrutural da quinina.

Sua farmacocinética encontra-se alterada de modo significativo nos portadores de formas graves de malária, com decréscimo aparente no volume de distribuição, prolongamento da meia-vida de eliminação (11h nos indivíduos sadios e 18h naqueles com malária cerebral) e redução na depuração sistêmica. Isso significa que os pacientes com doença grave apresentam aumento nas concentrações plasmáticas de quinina, chegando a 15 a 20mg/L. Esses altos níveis podem ser atingidos sem maior toxicidade pelo aumento da ligação da quinina com uma α 1-glico-proteína ácida, reduzindo a fração livre de 15% para entre 5% e 10%. A redução na concentração plasmática abaixo de 10mg/L, a partir da metade do tratamento, está associada à falha terapêutica. A quinina atravessa facilmente a barreira placentária, mas não a hematoencefálica, sendo sua concentração líquórica em torno de 7% daquela encontrada no plasma. Distribui-se pelos vários órgãos e tecidos, e intracelularmente, incluindo o interior dos eritrócitos, de onde penetra nos parasitos. É metabolizada no fígado em produtos com menor atividade antiparasitária, e principalmente excretada por via renal, podendo também ser detectada no suor e na saliva. Pode acumular-se em níveis tóxicos nos pacientes com insuficiência renal avançada, devendo-se, nessa situação, corrigir as doses. Para uma taxa de filtração glomerular acima de 50mL/min, pode-se manter a dosagem habitual feita de 8/8h; entre 10 e 50mL/min, a mesma dose de 8/8 ou, então, de 12/12h. No chamado paciente anéfrico, com taxa abaixo de 10mL/min, uma vez a cada 24h.

- **Toxicidade:** pode induzir hipoglicemia hiperinsulinêmica, especialmente em gestantes, sendo de difícil detecção nos pacientes inconscientes. Aconselha-se acompanhamento frequente com glicemia capilar. Arritmias cardíacas são descritas com o seu

uso, e preconiza-se a monitorização do ritmo cardíaco durante sua administração. A dose de ataque não deve ser administrada a pacientes que tenham recebido quinina, quinidina ou mefloquina nas últimas 24h. Idosos e aqueles com doenças cardiovasculares preexistentes devem ser acompanhados com cautela durante a administração da droga. Doses elevadas podem levar à perda da visão. Outros efeitos adversos incluem zumbidos, hipoacusia temporária, náuseas, vômitos, asma, hemólise, urticária e trombocitopenia. Denomina-se cinchonismo ao conjunto desses efeitos, que estão mais relacionados à velocidade de infusão e aos níveis séricos. A fim de evitar possíveis danos graves ao paciente, observar, em especial, o aparecimento de borramento visual, zumbido ou hipoacusia a sons agudos, disforia ou psicose, entre os citados.

- **Uso clínico:** administrar quinina intravenosa na dose de 20mg/kg de bicloridrato de quinina (dose de ataque), diluída em 10mL/kg de solução de glicose a 5% (máximo de 500mL), por infusão intravenosa, durante 4h. Após 8h do início do tratamento, administrar a dose de manutenção de 10mg/kg, diluídos em 10mL/kg de solução de glicose a 5%, por infusão intravenosa (máximo de 500mL), durante 4h. Essa dose de manutenção deve ser repetida a cada 8h, contadas a partir do início da infusão anterior, até que o paciente possa deglutir; a partir desse momento, devem-se administrar comprimidos de quinina na dose de 10mg/kg, a cada 8h, até completar sete dias.

Artemisinina e derivados

A artemisinina é um composto extraído da planta chinesa *Artemisia annua* (*qinghaosu*), cuja obtenção é feita mediante cristalização e purificação, sendo sua síntese *de novo* muito difícil. A artemisinina, por si, é um composto altamente cristalino, sem características de solubilidade na água ou no óleo. Derivados semissintéticos foram, então, produzidos a partir de modificações na posição C10 da estrutura, introduzidos no final dos anos 1970 e atualmente utilizados nas formas graves de malária causadas por *P. falciparum* resistente à cloroquina. Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde (WHO)¹, revendo suas diretrizes para o tratamento da malária, recomendou o uso do artesunato parenteral como primeira linha no tratamento dessas formas. As artemisininas (Fig. 24.15) são lactonas sesquiterpênicas apresentadas sob as seguintes formulações: di-hidroartemisinina, artesunato e arteméter. Há ainda o ácido artelínico, um derivado hidrossolúvel desenvolvido para pesquisa. Artesunato e arteméter são os derivados

utilizados no Brasil para o tratamento da malária grave. Apesar de altamente eficazes, recomenda-se seu uso combinado com outros agentes, a fim de garantir a completa eliminação de parasitos residuais.

- **Mecanismo de ação:** não está bem estabelecido, mas há a hipótese de que a presença de grupos redutores do tipo endoperóxido na sua estrutura seja de grande importância, pois, ao serem clivados pelo ferro heme ferroso-protoporfirina IX, geram produtos alquilantes que levariam o parasito à morte. Outro provável alvo é a PfATPase6, uma ATPase do retículo endoplasmático, mobilizando os estoques intracelulares de cálcio. Como citado anteriormente, os derivados da artemisinina são, no momento, os medicamentos que reduzem de forma mais rápida a parasitemia, daí sua indicação nas formas sérias da malária. São drogas que atuam como esquizotomicas hemáticos e também sobre os gametócitos jovens.

Artesunato

O artesunato (Fig. 24.16) é o sal sódico do éster hemisuccinato de artemisinina. É hidrossolúvel, mas tem pouca estabilidade em soluções aquosas com pH neutro ou ácido, daí a necessidade da mistura do ácido artesunaico ao bicarbonato de sódio para formar o artesunato de sódio imediatamente antes da administração parenteral. O arte-

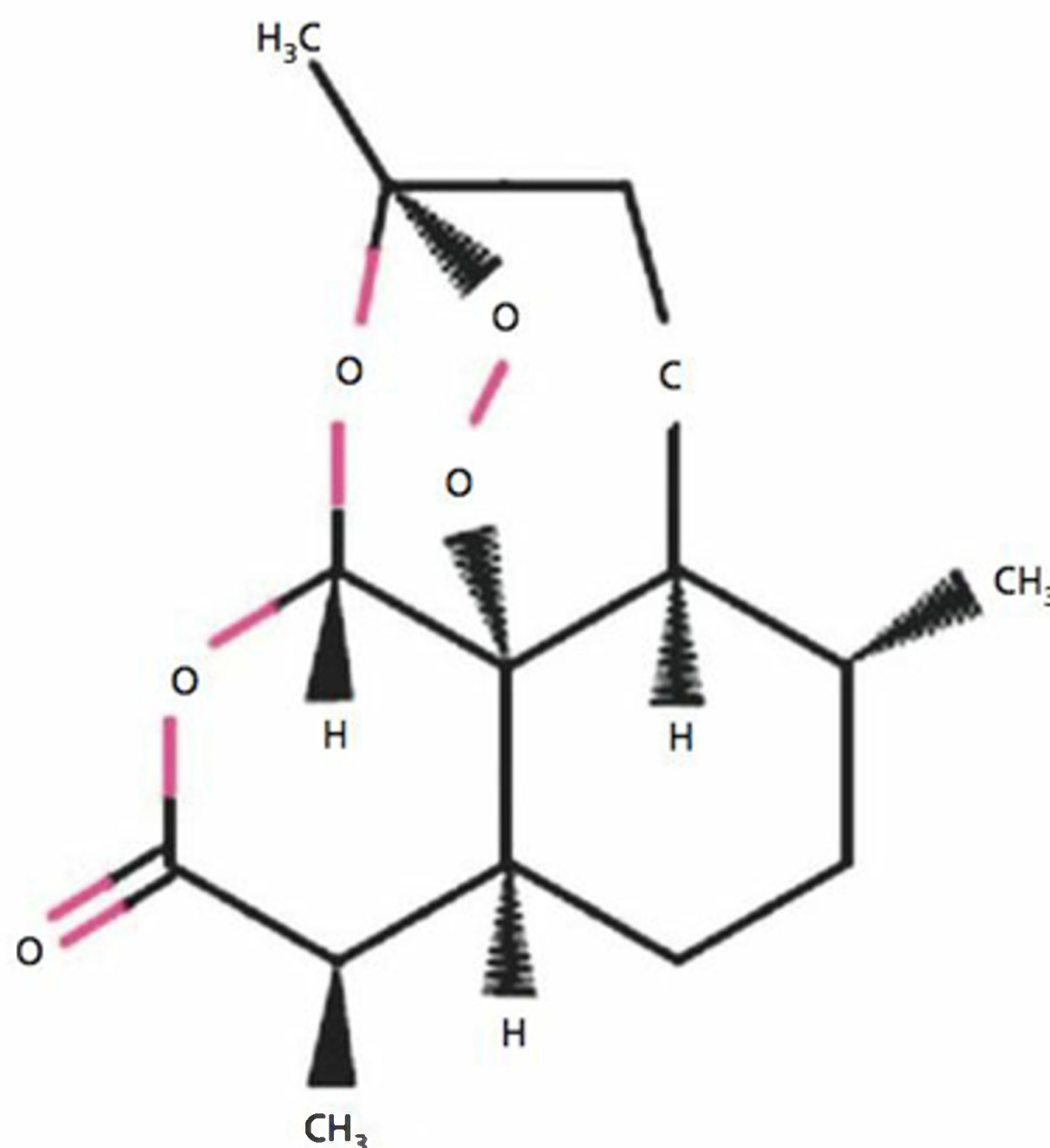


Figura 24.15 – Fórmula estrutural da artemisinina.

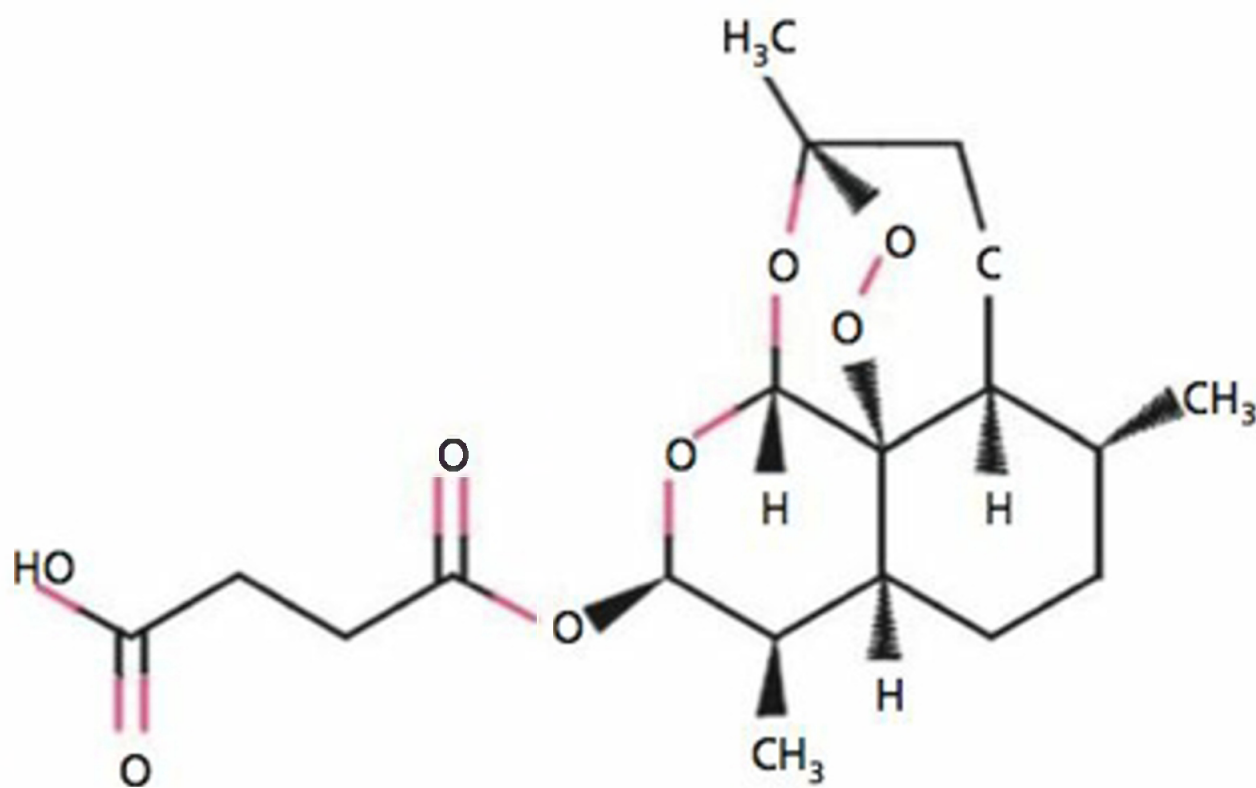


Figura 24.16 – Fórmula estrutural do artesunato.

sunato pode ser utilizado pelas vias oral, retal, intramuscular ou intravenosa. É apresentado em comprimidos de 50 ou 200mg, cápsulas retais contendo 100 ou 400mg e ampolas para uso intramuscular ou intravenoso contendo 60mg de ácido artesunaico anidro, com uma ampola separada com 0,6mL de bicarbonato de sódio a 5%.

- **Farmacocinética:** é rapidamente absorvido, com picos plasmáticos acontecendo, respectivamente, meia hora, uma hora e meia e duas horas após administrações intramuscular, oral e retal. É quase totalmente convertido em di-hidroartemisinina, seu metabólito ativo, via citocromo hepático P450 e por outros sistemas enzimáticos. Sua eliminação é rápida, com meia-vida de aproximadamente 45min. Não é necessário ajuste de doses nos casos de insuficiência renal ou hepática.
- **Toxicidade:** podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, vertigem, *tinnitus*, neutropenia, elevação das aminotransferases séricas e alterações eletrocardiográficas, como bradicardia e prolongamento do intervalo QT. Sangramentos, hemólise e reações de hipersensibilidade são raros, e não está ainda seguro o seu uso no primeiro trimestre da gravidez.
- **Uso clínico:** dose de ataque de 2,4mg/kg, por via intravenosa, seguida de 1,2mg/kg, administrados após 12 e 24h da dose inicial. O artesunato deverá ser dissolvido em diluente próprio ou bicarbonato de sódio a 5%; essa solução deve ser diluída em 50mL de glicose a 5% e infundida durante 1h. A seguir, manter dose diária de 1,2mg/kg durante mais seis dias, caso possível, utilizando a via oral.

Arteméter

O arteméter (Fig. 24.17) é o éter metílico da di-hidroartemisinina, é mais lipossolúvel que as demais drogas e

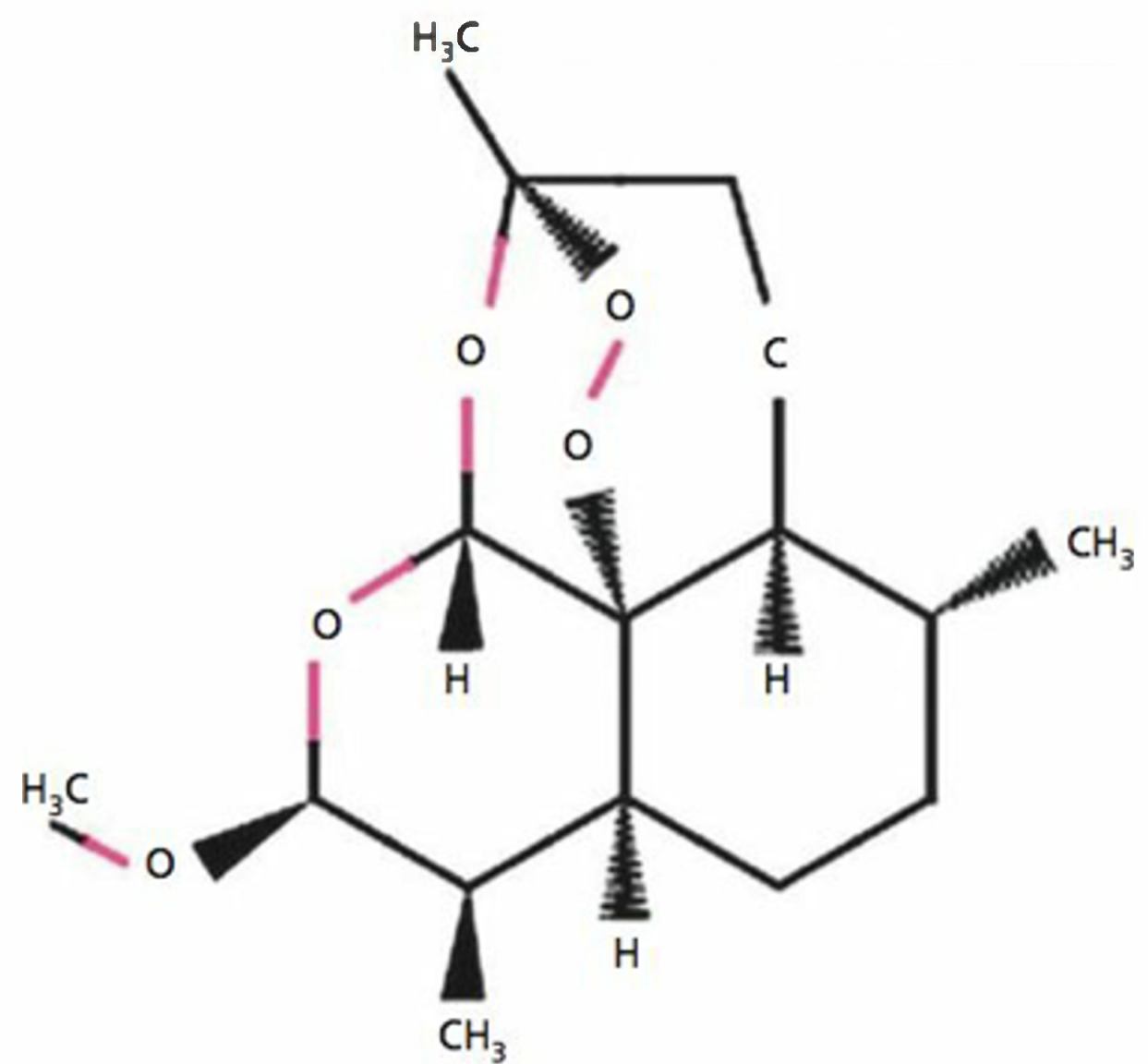


Figura 24.17 – Fórmula estrutural do arteméter.

pode ser administrado por via oral ou intramuscular, por meio de solução oleosa, que não pode ser administrada intravenosamente. É apresentado em cápsulas contendo 40mg, comprimidos de 50mg e ampolas de 80mg/mL, para uso em adultos, e 40mg/mL para uso infantil.

- **Farmacocinética:** o pico de concentração plasmática ocorre em torno de 2 a 3h após administração oral. A absorção intramuscular é muito variável, sobretudo em crianças com perfusão periférica prejudicada, sendo a absorção lenta e errática, e em alguns casos o pico de concentração pode situar-se até 18h ou mais. O arteméter também é metabolizado em di-hidroartemisinina, que é o metabólito ativo. Essa biotransformação é mediada via citocromo P450. O arteméter liga-se 95% às proteínas plasmáticas. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1h, mas, no uso intramuscular, ela se apresenta mais prolongada. Não é necessário o ajuste da dose nos casos de insuficiência renal ou hepática.
- **Toxicidade:** é similar àquela do artesunato, mas estudos em animais evidenciaram neurotoxicidade, que se manifestou por danos a núcleos do tronco cerebral. As lesões eram mais encontradas quanto mais sustentadas as concentrações sanguíneas após a administração intramuscular do medicamento. Esses achados não foram observados nos trabalhos realizados em humanos.
- **Uso clínico:** 3,2mg/kg (dose de ataque) por via intramuscular. Após 24h, aplicar 1,6mg/kg/dia durante mais quatro dias, totalizando cinco dias de tratamento. Caso possível, essa parte pode ser feita por via oral.

- **Áreas de incerteza:** quanto aos derivados da artemisinina, a resistência ainda não é um problema de grande amplitude, mas há informações de declínio na sensibilidade ao medicamento, sobretudo no Sudoeste da Ásia. A meia-vida curta desses compostos faz que não sejam adequados para profilaxia da malária. Ainda não há segurança suficiente para indicar seu uso de rotina no primeiro trimestre da gravidez.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento atual da malária sempre deve ser feito com duas drogas, nunca em monoterapia, em virtude da resistência crescente (Quadro 24.8). Nesses pacientes aqui considerados, essa segunda droga é a clindamicina. A exceção ocorre no primeiro mês de vida. Em neonatos, o tratamento é feito apenas com quinina, evitando-se a clindamicina, pela maior possibilidade de evento adverso grave nessa faixa etária. Nos lactentes entre um e seis meses e nas gestantes no primeiro trimestre, usar quinina com clindamicina, evitando-se derivados da artemisinina, por precaução. Contudo, na extrema gravidade destes, elas podem ser empregadas. Grávidas no segundo e terceiro trimestres utilizam artemisinina com clindamicina.

A clindamicina é empregada por via oral, em cápsulas de 300mg, ou por via venosa, em ampolas de 150mg/mL, com 2mL (300mg) ou 4mL (600mg). Muito raramente, é utilizada a via intramuscular. Na malária, é usada na dosagem de 20mg/kg/dia, distribuídos de 8/8h. Para aplicação intravenosa, deve ser diluída em soro glicosado a 5%, na concentração máxima de 6mg/mL (por exemplo, 600mg de clindamicina em 100mL de soro glicosado a 5%). Outra forma é calcular o volume em 1,5mL de soro glicosado a 5% por quilo de peso do paciente e infundir

a clindamicina nesse volume. A velocidade de infusão deve ficar entre 10 e 20mg/min ou menos, quase sempre se optando por ser aplicada em 1h. Para doses pequenas, é aceitável um tempo menor, mas deve-se preferir o mais prolongado. Para outras informações sobre sua farmacologia, ver capítulo sobre infecções anaeróbias.

REFERÊNCIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the treatment of malaria. 2. ed. Geneva, WHO, 2010, p. 80-85. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ARTESUNATE for severe malaria (editorial). *Lancet*, v. 377, p. 1466, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Dados em saúde Malária**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1526. Acessado em: maio de 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde 2010. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf. Acessado em: maio de 2011.
- BRECKENRIDGE, A. M.; WINSTANLEY, P. A. Clinical pharmacology and malaria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, v. 91, n. 7, p. 727-733, 1997.
- DAY, N.; DONDORP, A. M. The management of patients with severe malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 77, suppl. 6, p. 29-35, 2007.
- GOMES, M. S. M. **Monitoramento da concentração plasmática da quinina e da mefloquina em pacientes com malária por Plasmodium falciparum no Estado do Amapá**. Dissertação (Mestrado em Biologia) – Universidade Federal do Pará, 2006.
- LACERDA, M. V. G.; ALECRIM, W. D.; ALECRIM, M. G. C. Malária. In: TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 690-703.
- NA-BANGCHANG, K.; KARBWANG, J. Current status of malaria chemotherapy and the role of pharmacology in antimalarial drug research and development. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, v. 23, p. 387-409, 2009.
- PASVOL, G. Management of severe malaria: interventions and controversies. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, v. 19, p. 211-240, 2005.
- ROSENBLATT, J. E. Antiparasitic agents. *Mayo Clin. Proc.*, v. 74, p. 1161-1175, 1999.
- SADANAND, S. Malaria, an evaluation of the current state of research on pathogenesis and antimalarial drugs. *Yale J. Biol. Med.*, v. 83, p. 185-191, 2010.
- SHAPIROTA, E.; GOLDBERG, D. E. Chemotherapy of protozoan infections: malaria. In: GOODMAN & GILMANN'S. **The pharmacological basis of therapeutics**. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
- TRAMPUZ, A.; JEREB, M.; MUZLOVIC, I. et al. Clinical review: severe malaria. *Crit. Care*, v. 7, p. 315-323, 2003.
- WOODROW, C. J.; HAYNES, R. K.; KRISHNA, S. Artemisinins. *Postgrad. Med. J.*, v. 81, p. 71-78, 2005.

Quadro 24.8 – Terapia de uso imediato recomendada nas formas graves de malária por *Plasmodium falciparum*, conforme a idade

- Até um mês de vida: somente quinina
- De um a seis meses de vida: quinina + clindamicina
- Grávidas no primeiro trimestre: quinina + clindamicina (no risco de vida iminente, pode ser usada a artemisinina)
- Grávidas após o primeiro trimestre: artemisinina + clindamicina
- Demais pacientes: artemisinina + clindamicina (primeira escolha), quinina + clindamicina (segunda escolha)

Infecção por *Candida* e Antifúngicos em Terapia Intensiva

Ana Helena Yatchuk ♦ Gerson Luiz de Macedo

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, observou-se mundialmente um aumento significativo da incidência de infecções fúngicas em UTI, associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, que giram em torno de 10 a 49%. Isso se deve, em parte, ao aumento de pacientes imunocomprometidos com infecções fúngicas graves e que necessitam de internação em UTI, e também de pacientes internados em UTI que se tornam suscetíveis a tais infecções.

ETIOLOGIA

A grande maioria das infecções fúngicas documentadas, incluindo infecções da corrente sanguínea, do trato urinário ou de locais cirúrgicos, está relacionada a leveduras do gênero *Candida*. Assim, os fungos são de grande importância e interesse médico, pela alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano.

Espécies de *Candida*, que normalmente são comensais e encontradas no trato gastrointestinal, na pele e no trato geniturinário da maioria da população adulta saudável, podem se tornar patogênicas caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou se houver ruptura das barreiras anatômicas secundárias a procedimentos invasivos.

Existem cerca de 200 espécies do gênero *Candida*. Apenas 17 delas, porém, estão envolvidas em infecções humanas. As principais espécies, que são responsáveis por 90% das infecções, são:

- *C. albicans*.
- *C. parapsilosis*.
- *C. tropicalis*.
- *C. glabrata*.
- *C. krusei*.

Candida albicans continua sendo a espécie mais comum nas infecções fúngicas hospitalares. Tem-se observado, porém, aumento da incidência de espécies não *albicans* como agentes causadores de infecção.

As espécies de *Candida* provocam candidíase sistêmica, sepse, lesões cutâneas e endoftálmicas e, se não tratadas, podem causar envolvimento osteoarticular, renal, pulmonar, endocardite e meningite, que evoluem para disfunção de múltiplos órgãos.

Hoje, a candidemia representa a quarta causa mais comum de infecção da corrente sanguínea, sobretudo em pacientes com comorbidades graves.

Com o aumento da população de pacientes imunocomprometidos, têm surgido outras espécies de fungos, como *Aspergillus* sp., *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus*, *Zygomycetes*, *Fusarium* sp. e *Scedosporium* sp.

INFECÇÕES FÚNGICAS

Como as infecções por *Candida* respondem por 80% de todas as infecções fúngicas documentadas no ambiente hospitalar, faz-se necessário conhecer as principais infecções causadas por esses microrganismos.

As espécies de *Candida* podem causar diversas síndromes clínicas genericamente denominadas *candidíase* e classificadas de acordo com o local de comprometimento.

As duas síndromes mais comuns são a *candidíase mucocutânea* (doença orofaríngea, esofagite, vaginite), que deve ser considerada um preditor de possível doença invasiva em pacientes críticos e hospedeiros imunocomprometidos, e a *candidíase invasiva ou de órgãos profundos* (candidemia, doença disseminada ou hepatoesplênica crônica, endocardite e endoftalmite), que pode evoluir de maneira desfavorável, com altos índices de mortalidade, se não suspeitada ou diagnosticada e se não tratada de forma precoce e adequada.

Candidemia

Define-se candidemia como uma ou mais hemoculturas positivas para *Candida* sp., com ou sem manifestações clínicas (por exemplo, febre, lesões cutâneas). Ela é frequentemente precedida pela colonização ou infecção por *Candida* em outro local além da corrente sanguínea. Quase metade dos pacientes com candidemia tem culturas negativas.

Sua incidência vem aumentando nos últimos anos em associação ao número crescente de hospedeiros imunocomprometidos (pacientes com câncer, transplantados, doentes críticos internados em UTI, portadores de HIV) submetidos a intervenções agressivas, incluindo uso de antibióticos de largo espectro, quimioterapia, hemodiálise, uso de cateteres intravenosos, intra-arteriais, intraperitoneais e urinários, próteses de valvas cardíacas e articulares e outros equipamentos para monitorização hemodinâmica.

Candida albicans continua sendo a espécie mais identificada, porém cada vez mais infecções por outras espécies não *albicans*, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*, estão ocorrendo com frequência e distribuição diferentes em várias partes do mundo.

Os vários tipos de cateteres constituem importantes portas de entrada para a candidemia. Na maioria dos casos, é necessário removê-los ou trocá-los para erradicar a candidemia, principalmente a persistente. Outras portas incluem o trato gastrointestinal, sobretudo em pacientes com granulocitopenia e feridas cirúrgicas.

As vias urinárias e o trato respiratório, embora muitas vezes colonizados por espécies de *Candida*, são fontes menos comuns de infecção hematogênica.

A taxa de mortalidade da candidemia causada por todas as espécies é elevada, em particular nos pacientes expostos a fatores de risco.

As variáveis que têm sido associadas ao risco de candidemia incluem:

- APACHE II com alto escore.
- Exposição a antibióticos de largo espectro.
- Quimioterapia.
- Evidência de colonização mucosa por *Candida* sp.
- Pancreatite.
- Presença de cateter venoso central.
- Nutrição parenteral total.
- Neutropenia.
- Esteroides e outros fármacos imunossupressores.
- Grande cirurgia (principalmente TGI).
- Insuficiência renal ou hemodiálise.
- Estadia prolongada na UTI.

A frequência com que a candidemia resulta em doença localizada em um único órgão ou disseminada em múltiplos órgãos é incerta.

Candidíase invasiva ou disseminada

Seu diagnóstico baseia-se na demonstração histopatológica de invasão tecidual por *Candida*. Como as hemoculturas são negativas em cerca de 50% dos pacientes com candidíase disseminada e os testes sorológicos ainda não são marcadores confiáveis, a doença disseminada por *Candida* pode não ser suspeitada e, em consequência, os procedimentos diagnósticos invasivos apropriados podem não ser solicitados e o tratamento adequado pode ser tardio ou não realizado, sendo importantes a avaliação clínica e exame físico detalhados quando houver suspeição de infecção fúngica em busca de sinais objetivos que auxiliem no diagnóstico.

Lesões cutâneas da candidíase disseminada

Papulopústulas ou pequenos nódulos sobre uma base eritematosa, habitualmente distribuída no tronco e nos membros, constituem as lesões típicas da candidíase disseminada, ocorrendo em 10 a 15% dos casos. Relata-se também a ocorrência de bolhas hemorrágicas.

Candidíase ocular

Pode resultar de disseminação hematogênica ou de inoculação direta (após cirurgia de catarata ou implante de lente intraocular). Qualquer estrutura do olho pode ser infectada.

A endoftalmite é a manifestação mais grave, podendo resultar em cegueira. Ocorre em 10 a 30% dos casos, dependendo das condições do hospedeiro e da espécie de *Candida* envolvida. Observam-se lesões coriorretinianas solitárias ou múltiplas, brancas e semelhantes a chumaços de algodão, que frequentemente se estendem no humor vítreo.

Essas lesões podem ser facilmente identificadas à fundoscopia e sua presença deve ser repetidamente investigada em todos os pacientes com candidemia confirmada ou suspeita.

Candidíase renal

Pode ser secundária a extensão ascendente a partir da bexiga (cistite por *Candida*), resultando em necrose

papilar, invasão dos cálices ou formação de bola fúngica no ureter ou na pelve renal. É mais comumente secundária à disseminação hematogênica em pacientes com candidemia documentada ou não, resultando em pielonefrite com abscessos corticais ou bulbares difusos. A tríade de candidemia, candidúria e presença de *Candida* em cilindros do sedimento urinário fornece prova presuntiva do comprometimento das vias urinárias superiores.

Serão tratados pacientes com candidúria que sejam neutropênicos, submetidos a transplante renal ou aqueles com indicação de manipulação invasiva ou cirúrgica de vias geniturinárias, mesmo na ausência de sintomas.

Candidíase disseminada crônica (candidíase hepatoesplênica)

Essa forma visceral de infecção profunda é mais comum em pacientes com doenças malignas hematológicas, principalmente leucemias, que se encontram em remissão após neutropenia prolongada induzida por quimioterapia.

A candidíase gastrointestinal complicada por fungemia portal constitui a fonte na maioria dos pacientes. Em geral, não há candidemia documentada nem evidência de doença em outros órgãos. Ocorre febre inexplicável e persistente, dor espontânea e à palpação do hipocôndrio direito, aumento dos níveis de fosfatase alcalina e múltiplas lesões em “olho de boi” dispersas no fígado e baço, visualizadas à ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome. O diagnóstico é estabelecido pelos achados histopatológicos característicos na biópsia hepática.

Candidíase pulmonar

Embora a colonização da árvore traqueobrônquica por leveduras seja comum em pacientes debilitados e em estado grave submetidos a ventilação mecânica em UTI, a pneumonia causada por espécies de *Candida* é rara. O diagnóstico baseia-se em evidências histopatológicas de invasão do parênquima pulmonar por leveduras.

Candidíase cardíaca

A candidíase disseminada é frequentemente complicada por miocardite por *Candida* (50% dos casos) e, em certas ocasiões, por pericardite.

A causa mais comum de endocardite por fungos é *Candida*, cuja presença deve ser suspeitada em pacientes com próteses valvares, endocardite bacteriana prévia ou doença valvar, uso de drogas por via intravenosa, uso de marca-passo e de cateter venoso central de longa permanência. Como as vegetações fúngicas valvares são grandes

e friáveis, são comuns eventos embólicos envolvendo o sistema nervoso central (SNC), as artérias coronárias e as artérias periféricas de grande calibre. Acometem frequentemente as válvulas aórtica e mitral e têm quadro clínico semelhante à endocardite bacteriana.

Candidíase do sistema nervoso central

A candidíase disseminada é frequentemente complicada por meningite, bem como por abscessos intracerebrais que constituem uma complicação do uso de drogas por via intravenosa ou infecção de derivação ventricular.

Tipicamente ocorrem pleocitose líquórica (na maioria das vezes linfocítica) e hipoglicorraquia, além de níveis aumentados de proteína. É possível identificar as leveduras em preparações a fresco em coloração pelo método de Gram ou cultura em menos da metade dos casos.

Candidíase musculoesquelética

As manifestações consistem em miosite (abscesso) em pacientes neutropênicos e costochondrite, artrite e osteomielite (predileção especial por vértebras e discos intervertebrais) em usuários de drogas injetáveis.

O envolvimento osteoarticular como consequência de candidemia é infrequente e pode surgir como complicação tardia. O envolvimento ósseo se manifesta por dor local, febre e alterações radiológicas compatíveis com osteomielite.

Diagnóstico

Está comprovado que o atraso no início da terapia antimicrobiana e a utilização de terapia inapropriada aumentam muito as taxas de mortalidade nos pacientes com candidemia. Por isso, tem-se tentado melhorar os meios diagnósticos, incluindo o desenvolvimento de novos métodos laboratoriais e a predição da doença com base na presença de fatores de risco apresentados pelo paciente.

Infelizmente, com muita frequência, pacientes com candidemia são diagnosticados tardiamente, com resultados terapêuticos insatisfatórios não só pelo estado avançado da infecção fúngica, mas também pela gravidade da doença de base dos pacientes.

Na candidemia, achados clínicos específicos são raros e o isolamento do microrganismo em hemoculturas, que seria o exame padrão ouro para o diagnóstico da doença, é pouco sensível para *Candida*. Sistemas modernos de cultura detectam somente 50 a 67% dos casos de candidemia. Costuma-se levar mais de 24h para se ter uma cultura positiva, podendo esse tempo ser maior em outras espécies, como a *C. glabrata*.

Esses fatos têm levado, nos últimos anos, ao desenvolvimento de novas modalidades diagnósticas, como a combinação da realização de testes sorológicos com a estratificação de risco clínico, bem como ao surgimento de novos agentes terapêuticos comercialmente disponíveis para seu tratamento.

Estratégias que têm demonstrado relevância no melhor controle e evolução dessas infecções são a pronta suspeição, principalmente nos pacientes que apresentem evidências de sepse sem resposta adequada a antibióticos pertinentes à sua condição clínica, a análise dos fatores de risco para identificar os pacientes com risco elevado, avaliação diagnóstica (clínica e laboratorial) e iniciação precoce da terapia antimicrobiana adequada, devendo esta ser o mais específica possível e com doses apropriadas, visando ao controle do foco infeccioso.

Avaliação laboratorial diagnóstica

A coleta de hemoculturas é procedimento obrigatório em qualquer paciente com suspeita clínica de infecção sistêmica por *Candida*, em busca do isolamento do agente etiológico com instituição de terapia específica, se necessário.

Tão logo se obtenham as amostras de sangue para hemocultura (pelo menos duas amostras em diferentes locais), drogas antifúngicas devem ser iniciadas, levando-se em consideração o quadro clínico, os fatores de risco associados e o agente etiológico mais provável.

Testes sorológicos para detecção de anticorpos e/ou antígenos circulantes específicos foram desenvolvidos, dentre os quais o teste da detecção de β -1-3-glucana (componentes da parede celular), d-arabinitol (metabólito da membrana celular) e enolase (componente do citoplasma celular), que apresentam resultados de sensibilidade e especificidade muito variáveis, sendo na prática clínica ainda de difícil acesso, alto custo e polêmico valor diagnóstico.

Outros procedimentos diagnósticos podem ser necessários, dependendo do quadro clínico, das comorbidades associadas e da exposição a fatores de risco. São eles: tomografia computadorizada de crânio, tórax e abdome; ultrassonografia de abdome; ecocardiograma; toracocentese; artrocentese; punção lombar; biópsia de pele, fígado, rins, miocárdio, ossos, músculo ou pulmão, com realização de exames histopatológicos.

Avaliação clínica

Exame físico detalhado em busca de sinais sugestivos de infecção fúngica, como já mencionado anteriormente, é de extrema importância, já que 30 a 50% dos pacientes

com candidemia não são identificados na rotina laboratorial da maioria dos serviços.

Nos pacientes com internação superior a 10 dias (ou menos, em pacientes cirúrgicos), expostos a múltiplos fatores de risco, colonizados por *Candida* sp. e que se encontram sépticos mesmo em vigência de antibioticoterapia adequada, a possibilidade de candidemia deve ser lembrada.

Classes de drogas antifúngicas

Após a realização do diagnóstico definitivo ou a presença de fatores de risco que justifiquem o início da terapia antifúngica, o passo seguinte é a escolha da droga ideal e com doses adequadas.

O conhecimento das diferenças no mecanismo e espectro de ação, farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade das drogas disponíveis para o tratamento das infecções fúngicas influenciam a escolha da droga ideal em diferentes situações clínicas.

Atualmente, existem três classes de antifúngicos aprovadas pela Food and Drug Administration para tratamento das infecções fúngicas invasivas. São elas:

- **Antibióticos poliênicos:** o principal representante é anfotericina B desoxicolato e suas formulações lipídicas.
- **Triazóis:** fluconazol e voriconazol.
- **Equinocandinas:** incluem caspofungina, micafungina e anidulafungina.

Antibióticos poliênicos

Anfotericina B

Antibiótico poliênico, de largo espectro, fungicida, é a principal droga antifúngica utilizada no tratamento de micoses sistêmicas graves. Seu mecanismo de ação consiste na sua ligação ao ergosterol da membrana celular dos fungos, seu principal componente, ocasionando despolarização, aumento da permeabilidade e deterioração metabólica, com consequente morte celular.

É instável em pH muito ácido ou muito básico, não absorvível por via oral e somente administrado por via intravenosa. A anfotericina B convencional está complexada com o deoxicolato, um sal biliar que melhora a sua solubilidade em água. Essa apresentação tem elevada toxicidade, principalmente para o rim, coração e sistema hematopoiético, e importante efeito irritante no endotélio vascular, causando flebites.

As formulações lipídicas da anfotericina B listadas a seguir têm como objetivo reduzir os efeitos colaterais da droga quando administrada por via intravenosa:

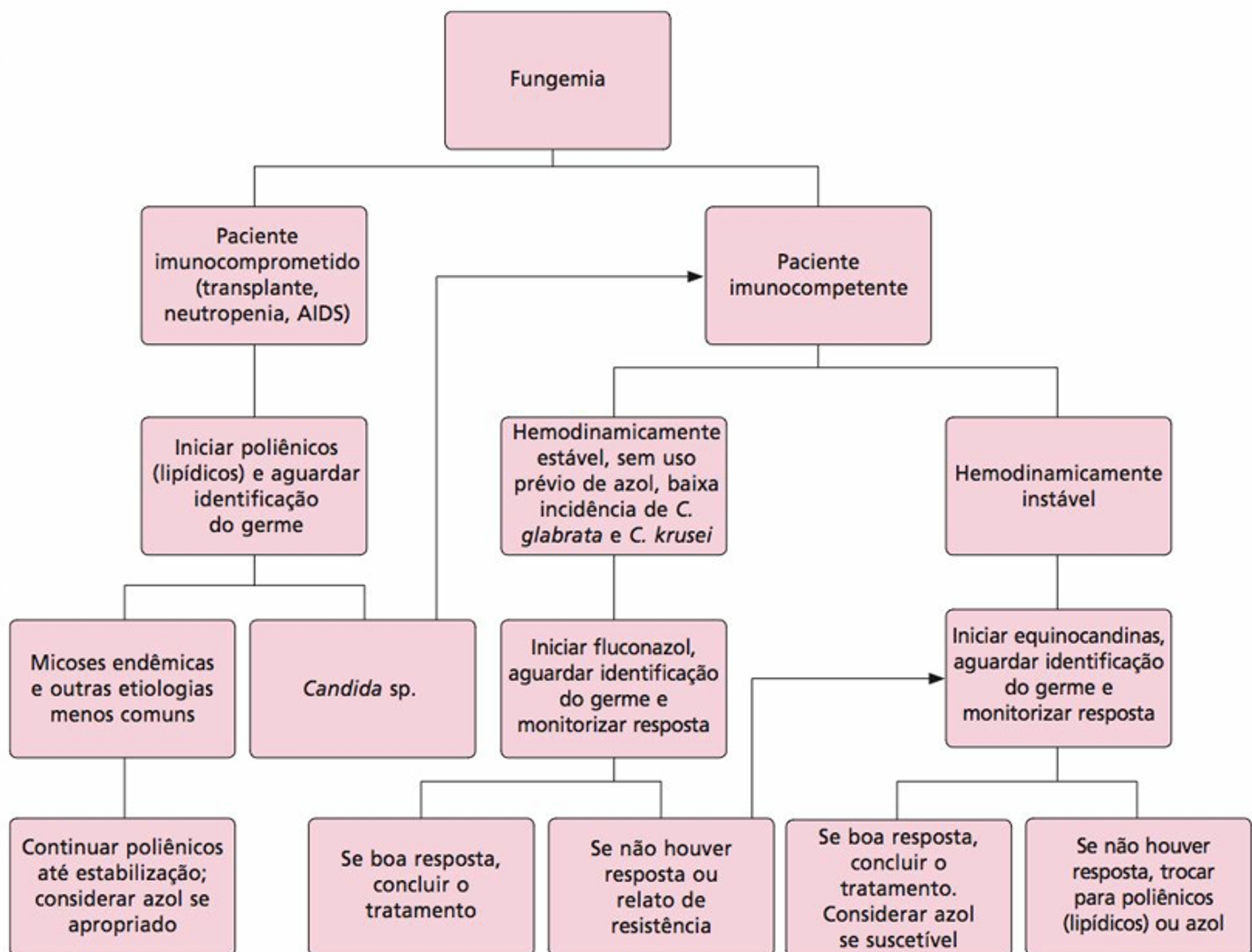


Figura 24.18 – Algoritmo para tratamento de pacientes graves com fungemia. Modificado de Parrilo e Dellinger¹.

- Anfotericina B em emulsão lipídica.
- Anfotericina B lipossômica (forma lipídica mais utilizada).
- Complexo lipídico de anfotericina B.

Embora essas formulações tenham menor toxicidade, sua eficácia não é maior que as apresentações convencionais da anfotericina B, recomendando-se o uso de doses maiores que as habituais, aumentando assim o custo do tratamento.

A anfotericina B, tanto na sua apresentação convencional quanto nas apresentações lipídicas, é potente contra a maioria das espécies de *Candida*, tendo menor suscetibilidade a essa droga *C. krusei*.

C. lusitanae tem desenvolvido notória resistência à anfotericina B.

A anfotericina B é ativa também contra *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus*, *Candida*

glabrata, *Candida albicans* e outras espécies de *Candida*, sendo indicada nas infecções causadas por esses fungos.

Apesar de a anfotericina B deoxicolato ter largo espectro de ação, sua administração está associada a efeitos adversos limitantes. Mais de 50% dos pacientes relatam efeitos colaterais relacionados à infusão da droga, incluindo náuseas, vômitos, febre, tremores, calafrios e, raramente, broncoespasmo e hipoxemia.

Distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia e hipomagnesemia) causados por toxicidade tubular renal distal e insuficiência renal secundária à vasoconstrição têm sido relatados em mais de 80% dos pacientes, que recebem ao menos 0,5mg/kg/dia desse medicamento, regime esse fundamental para a abordagem terapêutica da maioria dos casos de micoses invasivas.

Assim, seu uso clínico pode ser limitado, principalmente, em pacientes críticos recebendo medicamentos nefrotóxicos. A administração de antitérmicos e anti-

-histamínicos antes da infusão de anfotericina B tem reduzido seus efeitos durante a sua administração. Hidratação com solução salina provê alguma proteção contra insuficiência renal.

O uso de formulações lipídicas da anfotericina B reduziu as taxas de insuficiência renal e as reações febris. Essas formulações devem ser utilizadas em doses de 3 a 5mg/kg/dia. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas preconiza sua indicação para casos de infecções refratárias (ausência de resposta clínica após uso de 500mg de anfotericina B convencional) ou intolerância à anfotericina B convencional.

Pacientes intolerantes são os que apresentam graves efeitos adversos durante a administração de anfotericina B convencional ou aqueles que evoluem com perda progressiva da função renal.

As doses de anfotericina B convencional recomendadas para diferentes espécies de *Candida* variam de 0,7mg/kg/dia (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) a 1mg/kg/dia (*C. glabrata*, *C. krusei*).

A anfotericina B e suas formulações lipídicas continuam sendo importantes agentes antifúngicos para o tratamento de infecções fúngicas graves, apesar da sua conhecida toxicidade.

Nos pacientes internados em UTI com paracoccidiodomicose grave, a anfotericina B continua sendo o tratamento de escolha por ter ação fungicida mais rápida, com doses de 0,5 a 1mg/kg/dia.

Formas menos graves de paracoccidiodomicose podem ser tratadas com o derivado triazólico itraconazol na dose de 100mg/dia.

Com o advento de terapias menos tóxicas e igualmente eficazes, a anfotericina B é hoje reservada a pacientes que não toleram ou não respondem às equinocandinas ou em situações especiais, como nas meningites causadas por *Candida* sp.

Triazóis

O fluconazol e o voriconazol diminuem a síntese do ergosterol da membrana celular fúngica mediante inibição da enzima P450 dos citocromos fúngicos. Esse mecanismo de ação costuma ser considerado fungistático contra *Candida* sp.

Esses triazóis são ativos contra a maioria das espécies de *Candida*, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Eles têm atividade reduzida em poucas espécies comumente identificadas, em especial *C. krusei* e *C. glabrata*. *C. krusei* é resistente ao fluconazol. A resistência ao fluconazol por *C. glabrata* varia de acordo com a localização geográfica mundial e prediz atividade reduzida para a classe dos triazóis, incluindo o voriconazol.

Fluconazol

Apresenta largo espectro de ação contra fungos patogênicos, mostrando-se ativo contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e outras espécies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Malassezia furfur*.

Pode ser administrado por via oral ou parenteral. É hidrossolúvel, absorvido com rapidez e quase completamente por via oral, com biodisponibilidade praticamente igual à da administração por via intravenosa: quase 100%. Atinge elevada concentração no fígado, intestino, baço, rins, cérebro, pele, olhos, vagina, secreção brônquica e saliva. Atravessa a barreira hematoencefálica, provocando níveis no líquido correspondentes a cerca de 50% da concentração sanguínea em indivíduos sãos e de 70 a 90% em pacientes com meningite. Sua ampla distribuição está relacionada com sua baixa ligação com as proteínas séricas. Tem meia-vida sanguínea prolongada (24h), podendo ser administrado uma vez ao dia. É pouco metabolizado, eliminado por via renal, predominantemente inalterado, exigindo ajuste em pacientes com insuficiência renal.

Na prática clínica, pode ser utilizado como droga inicial no tratamento de candidemia ou ser utilizado na terapia sequencial, para dar continuidade a tratamento iniciado com anfotericina B convencional ou suas formulações lipídicas.

Em pacientes não neutropênicos que desenvolvem candidemia e que não apresentam instabilidade clínica severa, desde que não tenham recebido profilaxia com derivados azólicos, o fluconazol é considerado a droga de eleição para a terapia inicial dessa infecção.

Da mesma forma, pode ser indicado na terapia empírica em pacientes críticos cujo quadro infeccioso não responde a antibioticoterapia de largo espectro e nos quais haja forte evidência de candidemia devido a vários fatores de risco, incluindo colonização em diferentes locais.

Vale lembrar que casos de candidemia por *C. glabrata* podem requerer doses maiores de fluconazol ou mesmo de anfotericina B, e que *C. krusei* é resistente a esse triazólico.

Em pacientes neutropênicos ou com instabilidade clínica, a terapia de candidemia deve ser iniciada com anfotericina B convencional ou suas formulações lipídicas. Após período de 5 a 7 dias, havendo melhora clínica e diante da identificação da espécie de *Candida*, o fluconazol pode ser iniciado para complementar o tratamento.

Normalmente, a dose preconizada é de 400 a 800mg/dia (6 a 8mg/kg) de fluconazol para o tratamento de candidíase invasiva. Em infecções por espécies não *albicans*,

que podem apresentar valores elevados de concentração inibitória mínima de fluconazol, ou em tratamentos iniciais de pacientes com instabilidade clínica, o uso de doses maiores pode ser recomendado, já que esse antifúngico é bem tolerado em doses de até 1,5 a 2g/dia.

Efeitos adversos ocorrem em 8% dos pacientes, manifestados por náusea, cefaleia, vômitos e dor abdominal de fraca intensidade. Pode ocorrer elevação transitória das transaminases. *Rash* cutâneo é infrequente, mas pode ser intenso.

A literatura demonstra que o fluconazol é uma opção segura à anfotericina B no tratamento de pacientes com candidemia, utilizando doses de 400mg/dia para o tratamento de candidemia por espécies sensíveis a esse azólico, com eficácia semelhante à da anfotericina B e menor toxicidade. Recente estudo mostrou eficácia equivalente quando comparado à equinocandina².

Em pacientes com insuficiência renal moderada, com *clearance* de creatinina entre 21 e 50mL/min, a dose de fluconazol deve ser reduzida à metade ou o intervalo entre as doses habituais alongado para 48h. Em insuficiência renal grave, com *clearance* de creatinina inferior a 20mL/min, a dose diária deve ser reduzida a um terço da dose normal ou o intervalo entre as doses habituais deve ser de 72h.

O fluconazol é retirado por hemodiálise, recomendando-se uma dose plena após o processo dialítico.

Voriconazol

Triazol de segunda geração, derivado do fluconazol, disponível para emprego clínico, com largo espectro de ação, considerado droga de escolha para tratamento da aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, especialmente doentes transplantados e hematológicos.

Age contra espécies de *Candida*, incluindo as resistentes ao fluconazol, como *C. krusei* e *C. glabrata*, mostrando resultados equivalentes à anfotericina B deoxicolato no tratamento de candidemia em pacientes graves, a maioria internados em UTI.

Age também em pequenas concentrações contra espécies de *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*, bem como sobre *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pseudallescheria boydii* e dermatófitos.

Pode ser utilizado por via intravenosa ou oral, apresentando biodisponibilidade de 96%. Atinge níveis sanguíneos elevados, com meia-vida sérica de aproximadamente 6h. Sua ligação proteica é de 65%. Distribui-se pelos líquidos e tecidos, alcançando elevadas concentrações no SNC e humor vítreo e aquoso, o que permite seu uso no tratamento de endoftalmite fúngica.

Tem metabolização hepática pelo sistema enzimático do citocromo P450 e tem extensa interação com várias drogas utilizadas em terapia intensiva, o que pode dificultar sua prescrição.

Sua formulação parenteral não deve ser prescrita para pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50mL/min por conta da potencial toxicidade de seu veículo, a ciclodextrina. A formulação oral pode ser feita de maneira segura nesses pacientes. A dose usual é de 4 a 6mg/kg, por via intravenosa, a cada 12h, e de 200 a 300mg, por via oral, a cada 12h.

Os efeitos adversos normalmente são transitórios e reversíveis com a suspensão da droga e incluem, mais comumente, sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dor abdominal e alterações visuais. Mais raramente, como com outros azóis, podem ocorrer arritmias e prolongamento do intervalo QT. Insuficiência hepática, apesar de infrequente, pode ocorrer, recomendando-se a monitorização das enzimas hepáticas durante o tratamento.

Equinocandinas

São antibióticos lipopeptídicos que agem inibindo a síntese da glucana da parede celular dos fungos. Inibem especificamente a glucana sintase, enzima que forma o polímero da glucana. Sem a presença desse componente essencial da parede celular fúngica, há entrada de água pela parede defeituosa e lise osmótica, com consequente morte do microrganismo.

As equinocandinas são eficazes contra todas as espécies de *Candida*, sem evidências de resistência cruzada com poliênicos e azóis contra *Aspergillus* sp., *Torulopsis* e *Histoplasma*.

São inativas para *Cryptococcus neoformans*, *fusarium* e formas teciduais do *P. brasiliensis*.

Essas drogas têm meia-vida longa, permitindo doses únicas diárias. Sua eliminação ocorre por hidrólise e acetilação no tecido hepático, não sofrendo metabolização oxidativa dependente do complexo citocromo P450, o que explica sua baixa interferência com outras drogas de metabolização hepática. Praticamente não têm eliminação renal, não sendo nefrotóxicas e não necessitando de correção de doses em pacientes com insuficiência renal.

Caspofungina

Foi a primeira equinocandina liberada no mercado. Tem excelente atividade contra *Candida* sp. e *Aspergillus* sp. Seu efeito fungicida dá-se pelo bloqueio da síntese da parede celular fúngica, demonstrando eficácia no tratamento da candidíase e aspergilose invasiva e em terapias empíricas em neutropênicos febris.

Tabela 24.11 – Resumo das escolhas terapêuticas para as doenças fúngicas mais comuns na UTI

	Terapia de escolha	Alternativa terapêutica	Duração do tratamento	Comentários
Candidíase				
Candidíase oral	Nistatina: pastilhas 200.000UI, 4x/dia, ou 500.000UI, solução oral, 4x/dia; bochechar e engolir	Fluconazol, 200mg, dose única, ou 100mg VO ao dia	3 – 5 dias	
Candidíase mucosa	Azol tópico	Fluconazol, 200mg, 1ª dose; continuar 100mg/dia	7 – 14 dias	
Candidemia e outras formas de candidíase disseminada	Anfotericina B: 0,6mg/kg/dia; preparações lipídicas de anfotericina B: 3mg/kg/dia; fluconazol: 400mg/dia; voriconazol: 4 – 6mg/kg a cada 12h; caspofungina: 50mg/dia; anidulafungina: 100mg/dia, ou micafungina: 100 – 150mg/dia		Mínimo de 14 dias, prolongando, se necessário, até negatização das culturas.	Recomenda-se remover cateteres. Equinocandinas ou anfotericina B são preferidas como terapia inicial se o paciente está instável ou infectado com espécies não <i>albicans</i> . Doses maiores de caspofungina e anidulafungina são recomendadas. Micafungina ainda não está aprovada pelo FDA com essa indicação
Urinária	Fluconazol: 200mg no 1º dia, seguido de 100mg/dia, ou anfotericina B, 0,3mg/kg/dia, IV	Irrigação vesical contínua com anfotericina B: 50mg/1.000mL de água destilada por 2 dias	7 – 14 dias	Candidúria assintomática não precisa ser tratada; entretanto, pode indicar disseminação em hospedeiros imunocomprometidos. Recomenda-se remover cateter urinário
Peritonites	Idem candidíase disseminada			Recomenda-se remover cateter de diálise. Intervenções cirúrgicas se houver abscessos
Aspergilose	Voriconazol: 4 – 6mg/kg a cada 12h	Preparações lipídicas de anfotericina B: 3 – 5mg/kg/dia	Até resolução do processo clínico ou de qualquer imunossupressão associada	Pode requerer tratamento cirúrgico
Histoplasmose	Anfotericina B: 0,5 a 1mg/kg/dia, ou anfotericina B lipossômica: 5mg/kg/dia	Itraconazol: 200 – 400mg/dia	3 – 12 meses	Supressão por toda vida é necessária em pacientes infectados pelo HIV
Criptococose (em pacientes infectados pelo HIV)	Anfotericina B: 0,5 – 0,7mg/kg/dia ou preparações lipídicas de anfotericina B: 3 – 5mg/kg/dia; manutenção com fluconazol: 400mg/dia	Fluconazol: 400mg/dia em pacientes estáveis	Tratamento diferenciado para portadores ou não portadores de HIV. Consultar profissional especializado	Considerar punção lombar para alívio da pressão intracraniana. Derivação ventriculoperitoneal pode ser necessária

Modificado de Parrilo e Dellinger¹.

Está disponível apenas em formulações para uso venoso. Liga-se em 80 a 96% às proteínas séricas e tem meia-vida circulante de 9 a 10h, sendo administrada uma vez ao dia.

É metabolizada no fígado e excretada por via biliar durante vários dias, sob a forma de metabólitos e com mínima eliminação renal. Não requer ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal; contudo, em pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh classe B ou C), deve ser reduzida em 50% da dose usual.

Não atinge concentração no líquido cefalorraquidiano e atravessa a barreira placentária. Não se tem informações sobre sua segurança em gestantes, nutrízes e em crianças.

Normalmente é bem tolerada, com efeitos adversos discretos, manifestados por cefaleia, febre, flebite e exantema cutâneo. Em alguns casos, pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas com doses elevadas da droga e, em pacientes com insuficiência hepática, com doses habituais.

A droga não é recomendada em pacientes sob terapia com ciclosporina, em decorrência da soma de hepatotoxicidade.

A caspofungina foi liberada inicialmente para o tratamento da aspergilose invasiva em pacientes com má resposta à terapia convencional com anfotericina B, com as formulações lipídicas da anfotericina B ou com itraconazol. Atualmente, é também utilizada para tratamento de candidíase invasiva em virtude de sua alta eficácia contra espécies de *Candida*, inclusive as resistentes ao fluconazol e/ou anfotericina B.

A dose recomendada é de 70mg/dia, por via intravenosa, no primeiro dia, seguida de 50mg/dia, por via intravenosa, para completar o tratamento. Após reconstituída, deve ser adicionada a solução salina ou Ringer lactato e administrada por via intravenosa durante 1h. É incompatível com solução glicosada.

Apesar da alta eficácia e do perfil de segurança, seu custo ainda restringe seu uso, devendo-se analisar quais pacientes apresentam boa relação custo-benefício com a sua utilização.

Micafungina

Tem propriedades antifúngicas, mecanismo de ação e farmacocinética semelhantes à caspofungina. Tem grande eficácia contra *Aspergillus* e *Candida* sp.

Foi recentemente aprovada pela Food and Drug Administration para tratamento de candidíase esofágica e profilaxia de infecções por *Candida* em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

Tem demonstrado excelentes resultados no tratamento da candidíase invasiva; porém, os dados clínicos referentes à aspergilose invasiva são limitados.

A dose terapêutica para candidíase invasiva é de 100 a 150mg/dia, por via intravenosa. A dose profilática é de 50mg/dia.

Como com outras equinocandinas, o efeito adverso mais comum é a elevação transitória das enzimas hepáticas. Não é necessário ajuste de doses em pacientes com comprometimento da função renal e em pacientes com insuficiência hepática moderada.

Tem-se relatado interação medicamentosa com o uso concomitante com nifedipino.

Anidulafungina

Assim como outras equinocandinas, possui excelente ação contra *Aspergillus* e *Candida* sp. É indicada para o tratamento de candidíase invasiva, tendo demonstrado superioridade em estudos clínicos quando comparada ao fluconazol.

A dose inicial é de 200mg/dia, por via intravenosa, seguida de 100mg/dia, por via intravenosa. Não requer ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal ou hepática e não apresenta interações medicamentosas importantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anfotericina B, em virtude de seu baixo custo, continua sendo o tratamento inicial de escolha para pacientes graves com suspeita de infecção fúngica.

O fluconazol tem excelente atividade antifúngica contra muitas espécies, sendo importante opção terapêutica à anfotericina B. Continua sendo uma opção terapêutica para a candidíase invasiva.

O voriconazol é considerado droga de escolha para tratamento da aspergilose em indivíduos imunossuprimidos.

As equinocandinas compreendem uma nova classe de antifúngicos com eficácia comprovada contra *Candida* e *Aspergillus*, além de serem mais seguras e provocarem menos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. PARRILO, J. E.; DELLINGER, R. P. *Critical Care Medicine – Principles of diagnosis and management in the adult*. 3. ed. St. Louis: Mosby, 2008.
2. REBOLI, A. C. et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.*, v. 356, n. 24, p. 2472-2482, 2007.

LEITURA COMPLEMENTAR

- BASSETTI, M. et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect. Dis.*, v. 6, p. 21, 2006.
- BLUMBERG, H. M. et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective

- multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin. Infect. Dis.*, v. 33, p. 177-186, 2001.
- DODDS, L. R. et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin. Infect. Dis.*, v. 43, suppl. 1, p. S28-S39, 2006.
- ELLIS, D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 49, suppl. 1, p. 7-10, 2002.
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. *Cecil Textbook of Medicine*. 22. ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- GOODMAN, L. G.; GILLMAN, A. G. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- JOHNSON, L. B.; KAUFFMAN, C. A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin. Infect. Dis.*, v. 36, n. 5, p. 630-637, 2003.
- KLEINBERG, M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int. J. Antimicrob. Agents*, v. 27, suppl. 1, p. 12-16, 2006.
- KNOBEL, E. *Conduas no Paciente Grave*. vol. 1. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.
- MORA-DUARTE, J. et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.*, v. 347, n. 25, p. 2020-2029, 2002.
- NAGAPPAN, V.; DERESINSKI, S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin. Infect. Dis.*, v. 45, n. 12, p. 1610-1617, 2007.
- NUCCI, M. et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, v. 19, p. 846-850, 1998.
- PAPPAS, P. G. et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.*, v. 38, p. 161-189, 2004.
- PAPPAS, P. G. et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis.*, v. 45, n. 7, p. 883-893, 2007.
- SCHUSTER, M. G. et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, v. 149, n. 2, p. 83-90, 2008.
- SHORR, A. F. et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit. Care Med.*, v. 33, p. 1928-1935, 2005.
- TAVARES, W. *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*. São Paulo: Atheneu, 2006.
- WALSH, T. J. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, v. 46, p. 327-360, 2008.

Farmacoterapia, Anti-inflamação e Seps

Rachel Novaes Gomes ♦ Hugo C. Castro Faria Neto

INTRODUÇÃO

Apesar da disponibilidade de vacinas e do uso de antibióticos eficazes, as doenças infecciosas permanecem como um grande problema de saúde pública mundial. O desfecho da infecção depende da habilidade do microrganismo de infectar, colonizar, danificar os tecidos do hospedeiro e de erradicar a infecção. A barreira do hospedeiro que impede a entrada de microrganismos é denominada resposta imune inata. Diariamente, o sistema imunológico inato se depara com inúmeros desafios para gerar respostas protetoras eficazes contra patógenos. A reação do organismo desencadeada durante a resposta imune inata é denominada de processo inflamatório, que consiste no recrutamento de leucócitos para o local da infecção associado a alterações vasculares, como vasodilatação e extravasamento de proteínas. Esta reação muitas vezes contribui para eliminação do agente infeccioso. Embora a resposta imune seja fundamental para a defesa contra a maioria de agentes infectantes, existem hoje inúmeras evidências de que em muitas doenças infecciosas os principais danos ao hospedeiro não estão relacionados com uma ação direta do agente agressor, mas com uma resposta imune descontrolada¹.

A seps é uma síndrome caracterizada por resposta inflamatória sistêmica acompanhada de processo infeccioso, podendo ter uma etiologia diversa por vírus, bactérias, fungos, entre outros agentes causais². A magnitude da resposta inflamatória pode determinar o desfecho

clínico do paciente com seps. Sabe-se que, nos estágios iniciais de uma infecção grave, ocorre uma resposta inflamatória exacerbada, com liberação maciça de mediadores pró-inflamatórios e o comprometimento de vários órgãos. Em contrapartida, alguns estudos sugerem que a compartimentalização da resposta inflamatória na seps, com uma resposta local pró-inflamatória e uma resposta sistêmica anti-inflamatória, contribui para um desfecho clínico favorável. Por isso, o papel desencadeado pelo balanço entre moléculas efetoras pró-inflamatórias e substâncias reguladoras anti-inflamatórias parece ser determinante tanto na evolução para falência orgânica e morte, quanto na resolução da infecção (Fig. 25.1).

FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

As manifestações clínicas da seps decorrem do processo infeccioso primário, do processo inflamatório subjacente e das disfunções orgânicas instaladas. Os sintomas e sinais decorrentes do insulto infeccioso primário dependem da localização do foco de infecção. Qualquer microrganismo pode causar seps ou choque séptico (bactéria, vírus, fungos, protozoários), porém as bactérias são os agentes etiológicos mais comuns. A maioria dos casos de seps é causada por bactérias Gram-negativas (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa* e outras). *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* e outras bactérias Gram-positivas são responsáveis pelos casos remanescentes⁴.

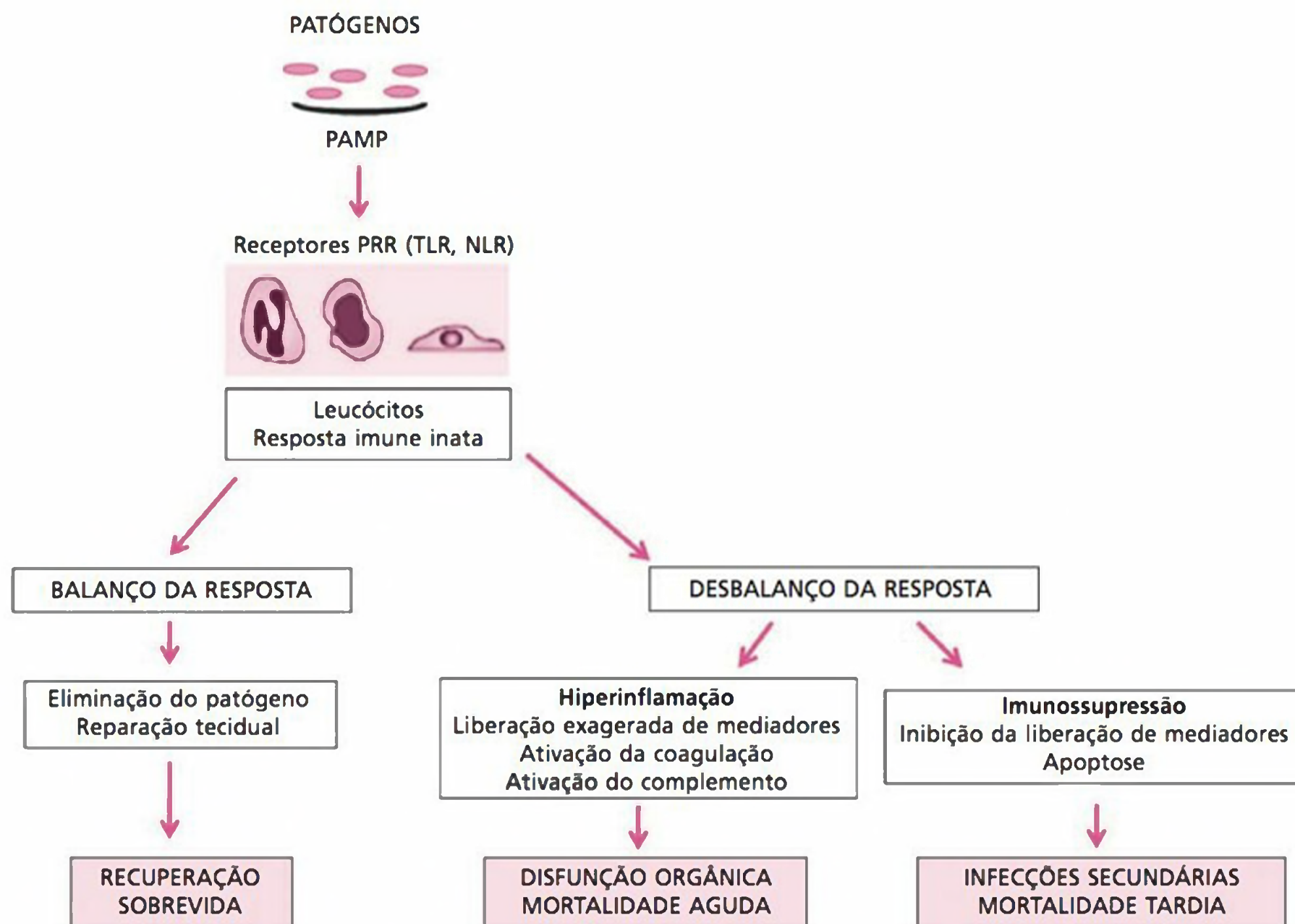


Figura 25.1 – Balanço de mediadores inflamatórios determina o desfecho do processo infeccioso. Adaptado de Van der Poll³.

O processo inflamatório é desencadeado pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) por receptores de reconhecimento de padrões (PRR, *pattern recognition receptors*), presentes na superfície celular, em vesículas endossômicas e no citoplasma de uma ampla variedade de tipos celulares (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células endoteliais, entre outras). Os PRR associados aos PAMP geram a ativação de vias de transdução de sinal intracelulares, que ativam várias respostas celulares, incluindo a produção de mediadores que desencadeiam o processo inflamatório. Existem diferentes tipos de receptores do tipo PRR, tais como os receptores *toll-like* (TLR), os receptores varredores (*scavenger*) e os receptores NLR (*Nod like receptor*) (por exemplo, Nod1, Nod2, NALP3). Após o reconhecimento pelos PRR, ocorre ativação celular com liberação de mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), interleucina 1 (IL-1), interferon- γ (IFN- γ), IL-8, IL-12, IL-18, proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1, *monocyte chemotactic protein-1*), assim como a proteína 1 do grupo de alta mobilidade (HMGB-1, *high*

mobility group protein 1). Espécies reativas do oxigênio e mediadores lipídicos, tais como o fator de ativação plaquetária (PAF, *platelet activating factor*), prostaglandinas E2 (PG-E2) e leucotrienos B4 (LTB4) também são liberados. Em conjunto, estas moléculas ativam diferentes tipos celulares, como neutrófilos e células endoteliais, aumentando a expressão de moléculas de adesão, favorecendo a migração celular e levando a uma produção secundária de citocinas. A cascata do complemento também é ativada por componentes presentes nos microrganismos, resultando na produção de anafilotoxinas (C3a, C5a), que contribuem para o estado pró-inflamatório. Outra cascata que é ativada é o sistema de coagulação, levando o indivíduo a um estado pró-coagulante. As células endoteliais ativadas resultam no aumento do fator tecidual. Ao mesmo tempo, a produção de outros fatores anticoagulantes, tais como a trombomodulina e a proteína C, encontra-se diminuída. O transtorno associado com o sistema de coagulação pode causar coagulação intravascular disseminada (CID), uma complicação séria e bastante comum em pacientes com sepse⁵⁻⁷.

As manifestações clínicas secundárias à ativação inflamatória incluem febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia e alcalose respiratória, leucocitose ou leucopenia com aumento do número de bastonetes, hipermetabolismo sistêmico, consumo elevado de oxigênio, estado circulatório hiperdinâmico, hipoperfusão sistêmica e acidose metabólica.

O estado de hiperinflamação pode desencadear mecanismos imunossupressores de contrarregulação. Os mecanismos para a supressão imune envolvem uma mudança no perfil de citocinas, em que as células responsáveis por produzir mediadores pró-inflamatórios passam a produzir mediadores anti-inflamatórios, tais como IL-10, receptor solúvel de TNF e IL-1^{5,6,8}. A hipotensão sistêmica, o edema intersticial e a trombose de pequenos vasos diminuem o fornecimento de oxigênio e nutrientes para os tecidos, podendo ocasionar lesão tecidual. Esses fatores, associados à excessiva produção de mediadores inflamatórios, resultam numa anarquia metabólica que compromete o funcionamento dos órgãos e gera o quadro de choque, que culmina na falência múltipla de órgãos e, na maioria dos casos, leva o indivíduo ao óbito⁹ (Fig. 25.2).

IMUNOTERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA NA SEPSE

O tratamento atual da sepses baseia-se na antibioticoterapia, na identificação e controle do foco infeccioso e nas medidas de suporte de vida, como reposição volêmica e suporte nutricional adequado aos pacientes. A partir do extenso conhecimento dos processos fisiopatológicos na sepses, vêm sendo testadas estratégias para modular a excessiva geração ou ação de mediadores inflamatórios na sepses, com a finalidade de obter uma efetiva terapia imunomoduladora, a qual deverá mimetizar e compensar as defesas naturais do organismo. Embora haja evidências sugestivas da eficácia nos estudos em animais (pré-clínicos), quando ocorre o bloqueio de alguns mediadores inflamatórios em modelos experimentais de sepses, os estudos clínicos têm se mostrado desapontadores na maioria dos casos, com impacto insuficiente sobre o desfecho da sepses¹¹⁻¹³. Na Tabela 25.1, estão apresentados alguns dos estudos clínicos utilizando inibidores de mediadores inflamatórios.

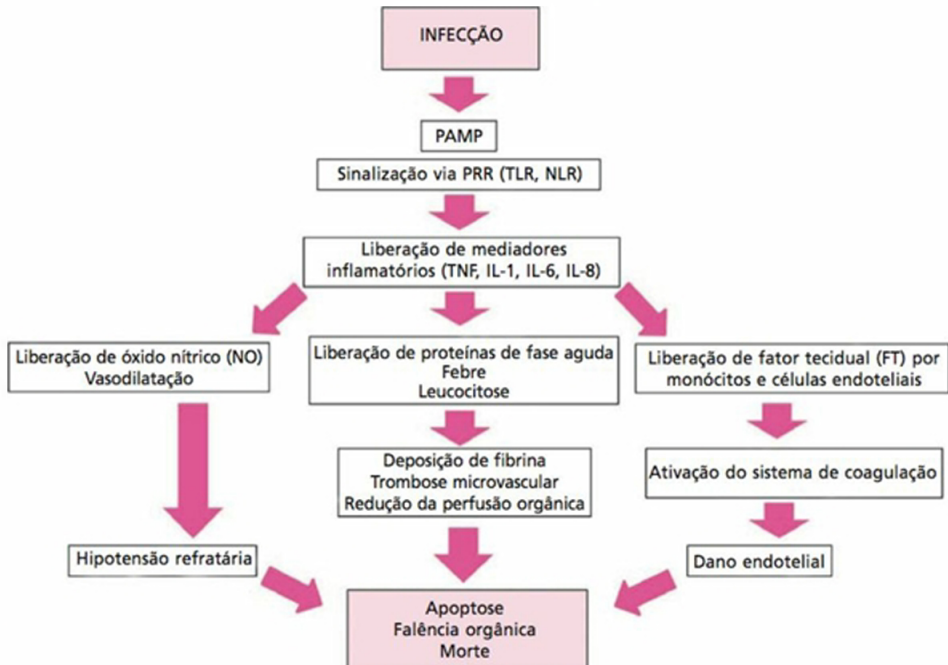


Figura 25.2 – Fisiopatologia da sepses. Adaptado de Sriskandan e Altmann¹⁰.

Tabela 25.1 – Ensaio clínico baseado em terapias anti-inflamatórias na sepse

Estudo clínico	Justificativa	Desfecho
CHESS (anticorpos antiendotoxina)	Neutralizar endotoxinas	Não houve redução na mortalidade
NORASEPT; INTERSEPT (anticorpos anti-TNF)	Bloquear a ação do TNF	Não houve redução na mortalidade Redução da disfunção orgânica
Afelimomab (anticorpos anti-TNF)	Bloquear a ação do TNF	Redução da mortalidade em pacientes com níveis elevados de IL-6
Antagonistas do óxido nítrico	Modular a vasoregulação de pequenos vasos	Não houve redução na mortalidade
COMPASS – enzima PAF-acetil-hidrolase (PAF-AH)	Bloquear as ações endógenas do PAF	Não houve redução na mortalidade
PROWESS Proteína C ativada recombinante	Diminuição da ativação celular e, consequentemente, a produção de mediadores	Diminuição da mortalidade em pacientes com sepse grave
Antagonistas de PAF	Bloquear a ação do PAF sob seu receptor	Não houve redução na mortalidade
Inibidores de esfingosina quinase 1	Bloquear a ação da esfingosina quinase 1, para reduzir a liberação de TNF, IL-1 e IL-6	Em teste

Anticorpos antiendotoxina

A hipótese dos estudos com anticorpos antiendotoxina baseia-se nos muitos estudos a respeito da importância da endotoxina (LPS), presente na parede celular de bactérias Gram-negativas, na fisiopatologia da sepse. Nos anos 80, o modelo para estudo da sepse consistia na administração de LPS em animais de experimentação, levando ao conhecimento atual dos mecanismos de reconhecimento e de sinalização pelo receptor TLR-4, ligante do LPS, e dos mediadores inflamatórios liberados a partir desta ligação. Com isso, a inibição das ações do LPS em células do sistema imune inato passou a ser visto como um importante alvo terapêutico. Diferentes estudos pré-clínicos e clínicos foram feitos com antiendotoxina, incluindo um estudo clínico, denominado CHESS, feito em 2.199 pacientes, onde 621 pacientes (28,2%) preencheram os critérios de sepse por bactérias Gram-negativas. As taxas de mortalidade foram semelhantes, tanto no grupo de pacientes que recebeu o placebo (32%), como no grupo de pacientes que receberam o anticorpo antiendotoxina (33%). Neste estudo, como nos demais estudos clínicos com antiendotoxina, não foi observada redução na mortalidade¹⁴. Os dados disponíveis oferecem uma explicação potencial de que a antiendotoxina e os agentes anti-inflamatórios não têm sido particularmente bem-sucedidos em testes clínicos para o tratamento de choque séptico.

Recentemente, foi publicado um estudo utilizando uma vacina contra a porção polissacarídica do LPS (core), que

é amplamente conservada entre as bactérias Gram-negativas. Esta vacina foi altamente eficaz em modelos experimentais de sepse e vem sendo testada em estudos de fase I, com resultados promissores¹⁵.

Estudos com inibidores de citocinas

Por muitos anos, a citocina TNF foi tida como o mediador “alvo” na fisiopatologia da sepse, visto que animais apresentavam muitos dos efeitos observados na sepse clínica, tais como o estado de hiperinflamação, hipotensão, disfunção orgânica e choque após a administração do TNF recombinante¹⁶. Essa citocina é liberada principalmente por macrófagos e células endoteliais ativadas durante a infecção e possui efeitos sistêmicos, induzindo a liberação de proteínas de fase aguda por hepatócitos e a ativação de neutrófilos e macrófagos e aumentando a produção de citocinas em células endoteliais, neutrófilos e macrófagos¹⁷. O uso de anticorpos contra TNF em animais submetidos a modelos experimentais de sepse foi capaz de aumentar significativamente a sobrevivência, com diminuição do processo inflamatório¹⁸. Em pacientes com sepse, os níveis de TNF encontram-se elevados, contudo existem controvérsias em relação aos níveis elevados de TNF e a correlação com a letalidade¹⁹. O potencial benefício do bloqueio desta citocina no tratamento da sepse resultou num novo

sítio de ação para intervenções terapêuticas. Estudos pré-clínicos e de fase I foram feitos com o anticorpo anti-TNF (BAY X 1351), mostrando alta eficácia, com diminuição de morbidade e mortalidade^{18,20}. Após esses resultados animadores, estudos de fase II (NORASEPT I) e de fase III (INTERSEPT) foram disparados. Ambos os estudos observaram uma redução da disfunção orgânica, contudo não observaram diferença na mortalidade dos pacientes^{21,22}. Recentemente, um novo estudo com anti-TNF, chamado afelimomab, foi realizado, fornecendo dados promissores. Foi observado que o afelimomab é seguro, biologicamente ativo, bem tolerado em pacientes com sepse grave e foi capaz de reduzir a mortalidade e atenuar a gravidade da disfunção orgânica em pacientes com níveis elevados da citocina IL-6²³. A contradição entre os estudos envolvendo a estratégia anti-TNF ainda não está completamente esclarecida, mas pode envolver o efeito dual do TNF, mediando a resposta inflamatória que contribui para o controle do agente infeccioso e, em determinadas situações, causando dano tecidual. Talvez, questões como o momento adequado para o início da terapia, o tipo de paciente, a gravidade da resposta e o tipo de agente infeccioso sejam variáveis determinantes para o sucesso desta abordagem.

Estudos com inibidores de mediadores lipídicos

Outra linha de estudo ligada à inflamação envolve o bloqueio de mediadores lipídicos, como, por exemplo, o PAF. Algumas observações sugerem que o PAF e fosfolipídios “PAF-like” contribuem para a disfunção múltipla de órgãos associada aos estágios de choque. Na sepse, o PAF contribui para uma maior adesão de neutrófilos em células endoteliais e um acúmulo agudo de neutrófilos nos tecidos^{24,25}. Outras alterações observadas na sepse, tais como hemorragia digestiva, trombocitopenia e hiperglicemia, também foram descritas após a administração de PAF^{26,27}. Parte dos efeitos do PAF na sepse parece ser mediada pela interação do PAF com algumas citocinas, como é o caso do TNF²⁸. Uma elevação plasmática e tissular do PAF foi observada em diferentes modelos experimentais de sepse^{29,30}. Em humanos, foi observada uma atividade intravascular do PAF em crianças sépticas³¹. Ono *et al.*, por meio de um estudo clínico com treze pacientes com CID associada à sepse, encontraram níveis elevados de PAF nesses pacientes³².

Outros estudos que sugerem o envolvimento do PAF na sepse foram os que utilizaram antagonistas do receptor do PAF. Embora tenha havido discordâncias nos estudos com modelos experimentais, a maioria apontou para benefícios no uso de antagonistas de PAF na sepse, contudo,

o mesmo não aconteceu com os estudos clínicos³³. Em um estudo utilizando o modelo experimental de endotoxemia letal, os animais tratados com o antagonista do receptor do PAF, o ST899, foram protegidos da mortalidade causada pelo LPS³⁴. Em 1994, Dhainaut *et al.*³⁵, realizaram um estudo clínico de fase III, onde foram incluídos 262 pacientes com sepse, divididos em dois grupos experimentais: o grupo placebo e o grupo que recebeu o tratamento com o antagonista de PAF, o BN52021. A taxa de mortalidade foi semelhante em ambos os grupos experimentais (42% grupo BN52021 × 51% grupo placebo). Contudo, quando analisamos um subgrupo de pacientes incluindo apenas os indivíduos que desenvolveram sepse por bactérias Gram-negativas, observamos uma diferença na mortalidade desses pacientes (33% grupo BN52021 × 57% grupo placebo). Anos depois, outros estudos clínicos utilizando diferentes antagonistas foram realizados. Em 2000, um novo antagonista, o Lexipafant, foi testado em 131 pacientes com sepse e não alterou a mortalidade de pacientes tratados³⁶. O BB-882, outro antagonista testado, não foi capaz de causar proteção, não alterou o status hemodinâmico dos pacientes, não alterou a função respiratória e a disfunção orgânica observada nos pacientes³⁷.

Com o insucesso dos estudos clínicos utilizando antagonistas do receptor do PAF e o crescente conhecimento a respeito do papel regulador da enzima PAF-acetil-hidrolase (PAF-AH) nos efeitos disparados pelo PAF, esta enzima passou a ser considerada como uma ferramenta mais eficaz no controle da hiperestimulação causada por um excesso de produção de PAF, como aquela descrita na sepse. Em 1995, a PAF-AH foi clonada e, a partir daí, diversos estudos foram desenvolvidos para analisar seu papel terapêutico³⁸. Em animais submetidos a modelos experimentais de sepse, o tratamento com a PAF-AH promoveu um controle da resposta inflamatória e consequentemente, um aumento na taxa de sobrevivência³⁹. Entretanto, antes da realização dos ensaios pré-clínicos, foi publicado um estudo clínico de fase II, envolvendo pacientes sépticos com foco pulmonar (pneumonia). Neste estudo randomizado e controlado, realizado em 33 centros de terapia intensiva, os pacientes foram divididos em três grupos, destes, 127 pacientes com sepse grave sem síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), receberam PAF-AH ou placebo. Foi observada redução na mortalidade apenas no grupo que recebeu a PAF-AH, com tendência a menor número de disfunções orgânicas nesse grupo de pacientes. Os grupos eram comparáveis na maioria dos aspectos, exceto pela maior frequência de pneumonia como causa de sepse no grupo beneficiado pelo tratamento, demonstrando que o tratamento com a

PAF-AH foi associado com o aumento da sobrevida e com a redução da incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo⁴⁰. Associado ao benefício do tratamento com a PAF-AH e a ausência de efeitos deletérios do fármaco para os pacientes, em 2004, foi realizado um estudo de fase III, denominado COMPASS. Nesse estudo, realizado em 2.522 pacientes com sepse grave, 1.425 receberam por cinco dias consecutivos a PAF-AH, contudo, não foi observado diferença de sobrevida (75% PAF-AH × 76% placebo), nem no número de disfunções orgânicas, levando a interrupção do estudo⁴¹. Novamente, a aparente contradição entre estudos pré-clínicos e estudos clínicos iniciais com estudos de fase III não encontra explicação clara. No caso da PAF-AH, é importante mencionar que a administração da enzima a pacientes não foi controlada pela medida da atividade da enzima no plasma destes pacientes. Este pode ser um fator determinante, já que, como demonstrado por Gomes *et al.*, a atividade enzimática varia ao longo do desenvolvimento da sepse e a baixa atividade plasmática está associada à maior gravidade e ao desfecho letal na sepse.

Estudos com inibidores da produção do óxido nítrico

Está bem estabelecido que o óxido nítrico (NO) está envolvido nas alterações vasculares observadas na sepse, como na indução de intensa vasodilatação, hipotensão e depressão miocárdica. Como o LPS, outros estímulos podem induzir a liberação de NO⁴². Alguns experimentos demonstraram que tanto o TNF- α , como a IL-1 desempenham um importante papel na indução de NO após a administração de LPS, visto que a administração de anticorpos anti-TNF e anti-IL-1 reduziram os níveis de nitrato e nitrito no plasma dos camundongos⁴³. O óxido nítrico é produzido a partir da L-arginina, com o auxílio de uma enzima óxido nítrico sintetase (NOS). A inibição da enzima NOS tem mantido a promessa de um novo e importante alvo terapêutico na sepse por mais de uma década. No entanto, a questão de saber se um inibidor da NOS irá revelar-se eficaz no choque séptico humano permanece sem resposta. Observações da indução da NOS (iNOS [forma induzível da óxido nítrico sintetase], NOS2) por citocinas pró-inflamatórias levou à hipótese de que o NO relaxa o músculo liso vascular, produzindo vasodilatação e hipotensão na sepse. Outros efeitos do NO no tônus vascular podem ser manifestados por refratariedade ao uso de vasopressores ou disfunção miocárdica. No entanto, esses efeitos negativos do NO são equilibrados pelo papel do NO na manutenção da perfusão microvascular e as defesas do hospedeiro contra patógenos inva-

sores. Estudos pré-clínicos com camundongos geneticamente deficientes da enzima iNOS foram resistentes a administração letal de LPS⁴⁴. Além disso, a administração de inibidores seletivos da iNOS apresentou efeitos protetores contra a disfunção vascular, injúria tecidual e mortalidade em camundongos endotoxêmicos⁴⁵. Apesar da evidência experimental relevante, o benefício da inibição da NOS em pacientes ainda não está elucidado. Estudos clínicos de fase II, com um competidor não seletivo da NOS (546C88), mostraram resultados promissores⁴⁶. Contudo, o estudo subsequente de fase III foi encerrado prematuramente por aumento da mortalidade no grupo de pacientes tratados⁴⁷. Um editorial, publicado em 2004, criticou o estudo de fase III, gerando uma discussão a respeito dos desenhos dos estudos clínicos. As mudanças de protocolo, como a inclusão de pacientes sem circulação hiperdinâmica e com maior infusão de drogas no estudo de fase III, podem ter causado o insucesso do tratamento.

Estudos com inibidores do sistema de coagulação

A proteína C ativada (PCA) atua como um agente do sistema fibrinolítico, com atividade anticoagulante, ocasionando o aumento da fibrinólise (por meio da inibição do PAI-1), da inativação dos fatores V e VIII e da redução da geração da trombina. Inicialmente, pensava-se que seus efeitos estavam restritos à cascata da coagulação, mas atualmente se sabe que eles são bem mais complexos e parecem extrapolar essa ação, podendo interferir em vários pontos da resposta do hospedeiro à infecção. Além dos efeitos na coagulação, a PCA possui um papel anti-inflamatório importante, de forma direta pela inibição da ativação dos neutrófilos, com redução na produção de citocinas inflamatórias (TNF, IL-1 e IL-6), diminuição da adesão leucocitária, que culminam com melhora na função endotelial. O efeito também pode ser indireto, por meio da inibição da geração de trombina, o que causa a diminuição da ativação das plaquetas, recrutamento de neutrófilos e degranulação dos mastócitos, do fluxo microvascular, contribuindo para modulação da resposta inflamatória. Além disso, a proteína C tem ações sistêmicas, como a melhora da pressão arterial e as disfunções orgânicas^{48,49}. Estudos recentes demonstraram presença do receptor endotelial da proteína C (EPCR, *endothelial cell protein C receptor*) em diversas células e não só no endotélio, provavelmente responsável pela atividade *in vitro* na expressão de perfis genéticos favoráveis representados por efeitos anti-inflamatórios, antiapoptóticos e estabilizadores de barreiras endoteliais.

Foi demonstrado que níveis basais reduzidos de PCA estão relacionados com mortalidade precoce (nos primeiros quatro dias de evolução) na sepse grave^{50,51}. A utilização de PCA em uma população de pacientes sépticos foi testada na década passada com a utilização de uma forma recombinante da PCA (PCArh), conhecida como drotrecogina alfa. Esta é uma substância com efeitos anticoagulantes, anti-inflamatórios e pró-fibrinolíticos. Consegue atuar evitando a perpetuação dos mecanismos de cascata (inflamação, coagulação e antifibrinólise), que levam à disfunção orgânica. As evidências relacionadas ao uso de PCArh são essencialmente baseadas em dois estudos randomizados e controlados, o PROWESS e o ADDRESS. Os dados obtidos sobre farmacocinética e farmacodinâmica advêm de estudos realizados com o PROWESS, bem como os estudos de segurança da droga vêm de um estudo observacional, denominado ENHANCE. O estudo PROWESS, de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, avaliou a administração da PCArh (Xigris®) em pacientes com sepse grave, demonstrando redução no risco relativo de morte em 28 dias. Foi relatada maior incidência de sangramento sério no grupo que utilizou a medicação (3,5% × 2,0%), havendo assim um aumento de 7,2% do risco de sangramento em 28 dias⁴⁸. Assim, o tratamento com drotrecogina alfa ativada foi associado com significativa redução na mortalidade em pacientes com sepse grave, em choque séptico, com pelo menos duas disfunções orgânicas. Por estar associado com o aumento do risco de hemorragias graves e pelo seu alto custo, tem sido recomendada seleção criteriosa dos pacientes a serem submetidos a esse tratamento, especialmente àqueles que estão com alto risco de morte^{52,53}.

Outros alvos terapêuticos

Novos agentes parecem ser eficazes em modelos animais, proporcionando novas perspectivas para o tratamento da sepse, mas ainda não existem estudos clínicos com fins terapêuticos para nenhum dos agentes citados a seguir.

Algumas citocinas/quimiocinas, como o MCP-1, MIF e o HMGB-1, são candidatos a alvos terapêuticos na sepse. Diversos autores encontraram elevados níveis do MCP-1/CCL2 no plasma de pacientes com sepse⁵⁴. A neutralização da MCP-1/CCL2 resultou em um impressionante aumento da mortalidade em camundongos que receberam injeção de LPS⁵⁵. Em animais sépticos, o MCP-1/CCL2 parece ter um papel importante na fagocitose de bactérias e na modulação da resposta inflamatória, relacionado com a redução dos níveis de mediadores pró-inflamatórios, como o TNF- α , KC, MIF e IL-6, bem como o aumento dos níveis da citocina anti-inflamatória IL-10⁵⁶.

O MIF vem ganhando destaque no estudo da sepse por ser apontado como um possível alvo de intervenções terapêuticas nesta patologia^{8,11,57}. Estudos demonstraram que a inibição de MIF, por administração de anticorpos neutralizantes, foi capaz de proteger os animais submetidos a um modelo clinicamente relevante de sepse⁵⁸. Em um estudo prospectivo com pacientes sépticos internados em duas unidades de terapia intensiva, foi observada uma correlação entre níveis séricos de MIF e prognóstico, onde concentrações elevadas de MIF parecem ser um melhor marcador prognóstico, quando comparados com a IL-6, em pacientes com sepse⁵⁹.

O HMGB-1 é uma proteína nuclear ligadora de DNA, presente tanto no núcleo, quanto no citoplasma ou na membrana citoplasmática. Esta citocina é secretada por monócitos/macrófagos e neutrófilos após estímulos, como LPS, IL-1 e TNF, e sua secreção ativa a liberação de outras citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF, IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1. Alguns trabalhos vêm demonstrando um papel central do HMGB-1 na disfunção orgânica associada à sepse severa. Pacientes com sepse severa, bem como animais submetidos a modelos experimentais de sepse, demonstraram níveis sistêmicos elevados de HMGB-1. A neutralização desta citocina com anticorpos protegeu os animais da endotoxemia letal e da sepse induzida pelo modelo de ligadura e perfuração cecal (CLP, *cecal ligation and puncture*)⁶⁰⁻⁶².

Um recente estudo, publicado na revista *Science*⁶³, promete uma nova opção de tratamento da sepse, que envolve o bloqueio da enzima esfingosina quinase 1 (SPHK1, *sphingosine kinase 1*). Esta é uma enzima que catalisa a formação de esfingosina-1-fosfato, um mensageiro lipídico, e que implica em uma série de respostas celulares, incluindo estimulação da proliferação celular, inibição da apoptose e expressão de moléculas inflamatórias. Neste estudo, foi observado que a SPHK1 protegeu os animais submetidos a diferentes modelos experimentais de sepse. A inibição da expressão de SPHK, usando RNA de interferência (siRNA, *small interfering RNA*) ou inibidor específico (5c), gerou falha na ativação do fator nuclear κ B e consequentemente na produção reduzida de mediadores pró-inflamatórios, como TNF, IL-1, IL-6, por macrófagos estimulados com LPS. Quando os efeitos do bloqueio de SPHK1 foram testados em animais submetidos ao modelo clinicamente relevante de CLP, foi observado que o bloqueio de SPHK1 com 5c, 2h após o CLP, causou 100% de sobrevida nos animais.

CONCLUSÕES

Algumas estratégias certamente são benéficas, como o reconhecimento precoce da sepse, uma intervenção inicial

agressiva contra os distúrbios hemodinâmicos e o manejo racional dos antimicrobianos. Qualquer avanço no entendimento dessas três estratégias certamente aumentará as chances de desfecho favorável na sepse, porém não se espera que sejam de grande magnitude. A combinação de terapias imunomoduladoras parece ser o futuro da pesquisa nessa área. Diante de todos esses estudos, podemos considerar que não existe um mediador central na sepse, mas interações entre dois ou mais mediadores envolvidos na fisiopatologia desta síndrome. A complexidade desta cascata de mediadores dificulta a elucidação de qual mediador deve ser inibido e quais são os mecanismos compensatórios que o sistema imune do indivíduo desencadeia na ausência deste mediador. A falta de êxito nos ensaios clínicos induz uma discussão sobre o desenho dos ensaios clínicos. Uma das falhas está na atual definição, que, embora válida e importante para propósitos clínicos, continua sendo pouco específica, não permitindo uma análise precisa e estratificada dos pacientes. Outro ponto importante é a análise do estado de saúde dos pacientes antes da instalação da sepse. Caso sejam portadores de doenças preexistentes (neoplasias malignas, diabetes, insuficiência renal ou doença cardíaca), poderão já ter altos níveis circulantes de um ou mais mediadores. Além disso, normalmente fazem uso de terapias imunossupressoras, podendo já ter alteração na produção de alguns mediadores. Neste caso, é importante citar a falta de biomarcadores que poderiam esclarecer a respeito da fase e da evolução da doença, bem como do êxito ou não da resposta à terapia. O tempo de doença, podendo estar na fase de hiperinflamação ou imunossupressão, levando a benefícios ou malefícios frente à inibição deste ou aquele mediador. A extrapolação dos resultados obtidos em estudos pré-clínicos, devem ser avaliados criteriosamente, levando em consideração as significativas diferenças entre as espécies estudadas quanto aos efeitos provocados pelas endotoxinas e outros mediadores, bem como na escolha dos modelos que são clinicamente relevantes e no tempo de análise para o estudo da sepse. Apesar de todas estas dificuldades, a busca pela estratégia correta para controle da resposta imune inata no paciente séptico continua sendo um alvo importante na tentativa de desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes contra esta síndrome.

REFERÊNCIAS

1. GLAUSER, M. P. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit. Care Med.*, v. 28, n. 9, suppl., p. 4-8, 2000.
2. BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, 1992.
3. VAN DER POLL, T.; OPAL, S. M. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet. Infect. Dis.*, v. 8, n. 1, p. 32-43, 2008.
4. QUENZER, A.; BEHR, H. The federal emission control law/monitoring practice of applications by health offices. *Gesundheitswesen*, v. 56, n. 11, p. 638-640, 1994.
5. COHEN, J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, v. 420, n. 6917, p. 885-891, 2002.
6. REMICK, D. G. Pathophysiology of sepsis. *Am. J. Pathol.*, v. 170, n. 5, p. 1435-1444, 2007.
7. VAN AMERSFOORT, E. S.; VAN BERKEL, T. J.; KUIPER, J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin. Microbiol. Rev.*, v. 16, n. 3, p. 379-414, 2003.
8. HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, v. 348, n. 2, p. 138-150, 2003.
9. NATHAN, C. Points of control in inflammation. *Nature*, v. 420, n. 6917, p. 846-852, 2002.
10. SRISKANDAN, S.; ALTMANN, D. M. The immunology of sepsis. *J. Pathol.*, 2008. v. 214, n. 2, p. 211-223.
11. MARSHALL, J. C. Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis. *Nat. Rev. Drug Discov.*, v. 2, n. 5, p. 391-405, 2003.
12. MARSHALL, J. C. The staging of sepsis: understanding heterogeneity in treatment efficacy. *Crit. Care*, v. 9, n. 6, p. 626-628, 2005.
13. VAN DER POLL, T.; VAN DEVENTER, S. J. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, v. 13, n. 2, p. 413-426, 1999.
14. McCLOSKEY, R. V. et al. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHES Trial Study Group. *Ann. Intern. Med.*, v. 121, n. 1, p. 1-5, 1994.
15. CROSS, A. S. Development of an anti-endotoxin vaccine for sepsis. *Subcell. Biochem.*, v. 53, p. 285-302, 2010.
16. TRACEY, K. J.; LOWRY, S. F.; CERAMI, A. Cachectin/TNF mediates the pathophysiological effects of bacterial endotoxin/lipopolysaccharide (LPS). *Prog. Clin. Biol. Res.*, v. 272, p. 77-88, 1988.
17. JANEWAY JR., C. A.; MEDZHITOV, R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, v. 20, p. 197-216, 2002.
18. TRACEY, K. J. et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*, v. 330, n. 6149, p. 662-664, 1987.
19. THUIS, L. G.; HACK, C. E. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med.*, v. 21, suppl. 2, p. S258-S263, 1995.
20. SDRAVOLATZ, L. D. et al. Clinical safety, tolerability, and pharmacokinetics of murine monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha. *J. Infect. Dis.*, v. 169, n. 1, p. 214-217, 1994.
21. ABRAHAM, E. et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter

- clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA*, v. 273, n. 12, p. 934-941, 1995.
22. COHEN, J.; CARLET, J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit. Care Med.*, v. 24, n. 9, p. 1431-1440, 1996.
 23. PANACEK, E. A. et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit. Care Med.*, v. 32, n. 11, p. 2173-2182, 2004.
 24. COUGHLAN, A. F. et al. P-selectin and platelet-activating factor mediate initial endotoxin-induced neutropenia. *J. Exp. Med.*, v. 179, n. 1, p. 329-334, 1994.
 25. MATHIAK, G. et al. Platelet-activating factor (PAF) in experimental and clinical sepsis. *Shock*, v. 7, n. 6, p. 391-404, 1997.
 26. GONZALEZ-CRUSSI, F.; HSUEH, W. Experimental model of ischemic bowel necrosis. The role of platelet-activating factor and endotoxin. *Am. J. Pathol.*, v. 112, n. 1, p. 127-135, 1983.
 27. SMALLBONE, B. W.; TAYLOR, N. E.; McDONALD, J. W. Effects of L-652,731, a platelet-activating factor (PAF) receptor antagonist, on PAF- and complement-induced pulmonary hypertension in sheep. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 242, n. 3, p. 1035-1040, 1987.
 28. BONAVIDA, B. et al. The involvement of platelet-activating factor (PAF)-induced monocyte activation and tumor necrosis factor (TNF) production in shock. *Prog. Clin. Biol. Res.*, v. 308, p. 485-489, 1989.
 29. MOZES, T. et al. Serum levels of tumor necrosis factor determine the fatal or non-fatal course of endotoxic shock. *Immunol. Lett.*, v. 27, n. 2, p. 157-162, 1991.
 30. CHANG, J. I.; MYLOTTE, J. M. Pneumococcal bacteremia. Update from an adult hospital with a high rate of nosocomial cases. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 35, n. 8, p. 747-754, 1987.
 31. BUSSOLINO, F. et al. Intravascular release of platelet activating factor in children with sepsis. *Thromb. Res.*, v. 48, n. 5, p. 619-620, 1987.
 32. ONO, S.; MOCHIZUKI, H.; TAMAKUMA, S. A clinical study on the significance of platelet-activating factor in the pathophysiology of septic disseminated intravascular coagulation in surgery. *Am. J. Surg.*, v. 171, n. 4, p. 409-415, 1996.
 33. FINK, M. P. Therapeutic options directed against platelet activating factor, eicosanoids and bradykinin in sepsis. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 41, suppl. A, p. 81-94, 1998.
 34. RUGGIERO, V. et al. Beneficial effects of a novel platelet-activating factor receptor antagonist, ST 899, on endotoxin-induced shock in mice. *Shock*, v. 2, n. 4, p. 275-280, 1994.
 35. DHAINAUT, J. F. et al. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group. *Crit. Care Med.*, v. 22, n. 11, p. 1720-1728, 1994.
 36. SUPUTTAMONGKOL, Y. et al. A double-blind placebo-controlled study of an infusion of lexipafant (Platelet-activating factor receptor antagonist) in patients with severe sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 44, n. 3, p. 693-696, 2000.
 37. VINCENT, J. L. Update on sepsis: pathophysiology and treatment. *Acta. Clin. Belg.*, v. 55, n. 2, p. 79-87, 2000.
 38. TJOELKER, L. W. et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature*, v. 374, n. 6522, p. 549-553, 1995.
 39. GOMES, R. N. et al. Exogenous platelet-activating factor acetylhydrolase reduces mortality in mice with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Shock*, v. 26, n. 1, p. 41-49, 2006.
 40. SCHUSTER, D. P. et al. Recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase to prevent acute respiratory distress syndrome and mortality in severe sepsis: Phase IIb, multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Crit. Care Med.*, v. 31, n. 6, p. 1612-1619, 2003.
 41. OPAL, S. et al. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Crit. Care Med.*, v. 32, n. 2, p. 332-341, 2004.
 42. KARIMA, R. et al. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol. Med. Today*, v. 5, n. 3, p. 123-132, 1999.
 43. CUNHA, F. Q. et al. Differential induction of nitric oxide synthase in various organs of the mouse during endotoxaemia: role of TNF-alpha and IL-1-beta. *Immunology*, v. 81, n. 2, p. 211-215, 1994.
 44. MACMICKING, J. D. et al. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell*, v. 81, n. 4, p. 641-650, 1995.
 45. SZABO, C.; SOUTHAN, G. J.; THIEMERMANN, C. Beneficial effects and improved survival in rodent models of septic shock with S-methylisothiourea sulfate, a potent and selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 91, n. 26, p. 12472-12476, 1994.
 46. GROVER, R. et al. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N (G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit. Care Med.*, v. 27, n. 5, p. 913-922, 1999.
 47. LOPEZ, A. et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, v. 32, n. 1, p. 21-30, 2004.
 48. BERNARD, G. R. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, v. 344, n. 10, p. 699-709, 2001.
 49. VINCENT, J. L. et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit. Care Med.*, v. 31, n. 3, p. 834-840, 2003.
 50. DHAINAUT, J. F. et al. Protein C/activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit. Care Med.*, v. 32, n. 5, suppl. p. S194-S201, 2004.
 51. YAN, S. B.; DHAINAUT, J. F. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit. Care Med.*, v. 29, n. 7, suppl., p. S69-S74, 2001.
 52. COHEN, H.; WELAGE, L. S. Strategies to optimize drotrecogin alfa (activated) use: guidelines and therapeutic controversies. *Pharmacotherapy*, v. 22, n. 12, pt. 2, p. 223S-235S, 2002.
 53. SOLLET, J. P.; GARBER, G. E. Selecting patients with severe sepsis for drotrecogin alfa (activated) therapy. *Am. J. Surg.*, v. 184, n. 6A, suppl., p. S11-S18, 2002.
 54. BOSSINK, A. W. et al. Plasma levels of the chemokines monocyte chemoattractant proteins-1 and -2 are elevated in human sepsis. *Blood*, v. 86, n. 10, p. 3841-3847, 1995.

55. ZISMAN, D. A. et al. MCP-1 protects mice in lethal endotoxemia. **J. Clin. Invest.**, v. 99, n. 12, p. 2832-2836, 1997.
56. GOMES, R. N. et al. Increased susceptibility to septic and endotoxic shock in monocyte chemoattractant protein 1/cc chemokine ligand 2-deficient mice correlates with reduced interleukin 10 and enhanced macrophage migration inhibitory factor production. **Shock**, v. 26, n. 5, p. 457-463, 2006.
57. RIEDEMANN, N. C.; GUO, R. F.; WARD, P. A. The enigma of sepsis. **J. Clin. Invest.**, v. 112, n. 4, p. 460-467, 2003.
58. CALANDRA, T. et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. **Nat. Med.**, v. 6, n. 2, p. 164-170, 2000.
59. BOZZA, F. A. et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. **Shock**, v. 22, n. 4, p. 309-313, 2004.
60. YANG, H. et al. The cytokine activity of HMGB1. **J. Leukoc. Biol.**, v. 78, n. 1, p. 1-8, 2005.
61. WANG, H. et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. **Nat. Med.**, v. 10, n. 11, p. 1216-1221, 2004.
62. LI, X. et al. Critical role of CXC chemokines in endotoxemic liver injury in mice. **J. Leukoc. Biol.**, v. 75, n. 3, p. 443-452, 2004.
63. PUNEET, P. et al. SphK1 regulates proinflammatory responses associated with endotoxin and polymicrobial sepsis. **Science**, v. 328, n. 5983, p. 1290-1294, 2010.

Terapia Imunossupressora e Imunomodulação

Terapia Imunossupressora e Imunomodulação

Introdução à Imunomodulação e à Terapia Imunossupressora

Eduardo da Cunha Henrique ♦ Karen Cristina Viegas Rodrigues ♦
Nicole Ramalho Lustosa

INTRODUÇÃO

A Imunologia é uma ciência nova, cujo marco inicial data do final do século XVIII com os trabalhos de Edward Jenner, que desenvolveu o conceito de memória vacinal. Nesses poucos séculos de existência, somaram-se grandes avanços.

Passamos a conhecer os componentes do nosso sistema imunológico e a entender a sua resposta mediante as várias agressões. Aprendemos, até mesmo, a inibi-la ou a estimulá-la, em um fenômeno chamado de imunomodulação. Isso é possível com a ação de fármacos poderosos que agem em pontos específicos do fenômeno imunológico.

Chegamos aos dias de hoje com a possibilidade de melhorar a qualidade de vida de nossos pacientes e, quando

não, o seu tempo de sobrevida. Criamos vacinas que impedem o desenvolvimento de doenças e, até mesmo, a sua erradicação. Realizamos transplantes de órgãos e controlamos a resposta do receptor à sua presença, ou seja, somos capazes de impedir o fenômeno da rejeição. Também somos conhecedores do que acontece no organismo de indivíduos com doenças caracterizadas pela ação e pela agressão exageradas e sem controle do seu próprio sistema imunológico, como nas colagenoses, nas vasculites e nas reações alérgicas. Com esse conhecimento, aprendemos a inibi-las. Além disso, adquirimos informações a respeito de como se processa o fenômeno da inflamação e da anti-inflamação. Essas vias são comuns a diversas afecções presentes nas nossas unidades de terapia intensiva (UTI), como na sepse, na síndrome do descon-

forto respiratório agudo (SDRA), na pancreatite aguda, nos politraumatismos e, também, nas doenças cardiovasculares (insuficiência cardíaca congestiva).

O futuro dessa nova ciência aponta para descobertas que possibilitem controlar os fenômenos citados anteriormente, sendo, portanto, capaz de intervir de modo significativo na recuperação do paciente. Deve-se enfatizar que o êxito desses estudos simboliza a redução acentuada dos índices de morbimortalidade, além de utilizar seu potencial no controle e na erradicação de células cancerígenas.

Para aplicar todo o arsenal terapêutico disponível hoje na área da Imunologia, é preciso traçar alguns conhecimentos sobre o funcionamento do sistema imune e como este responde a determinadas afecções. Assim, com o objetivo de obter uma sequência lógica de raciocínio, optou-se por dividir este capítulo em duas partes. Na primeira, serão tratados conceitos básicos em Imunologia e na segunda, a resposta imunológica em áreas de interesse da medicina intensiva. No capítulo seguinte, será abordada a farmacologia dos diversos imunomoduladores aplicada à medicina intensiva. Lembramos que foge ao escopo deste livro abordar de forma profunda um assunto tão complexo, devendo os interessados procurar fontes apropriadas.

CONCEITOS BÁSICOS EM IMUNOLOGIA

Será feita uma breve revisão de aspectos importantes no entendimento da resposta imunológica.

O nosso sistema imunológico é formado por células efetoras e moléculas que, em uma série de ações coordenadas, nos defenderão de várias doenças e situações de risco. Algumas normas fundamentais deverão ser seguidas de forma precisa nesse processo para que ele funcione efetivamente. Em primeiro lugar, ele deverá detectar a ameaça, seja ela um agente infeccioso, uma substância estranha ao organismo ou dano tecidual (como na lesão causada por isquemia ou trauma). A seguir, deverá se ativar, capacitando-se a destruí-la. Caso não tenha a capacidade de regular tal resposta (modulação), ocorrerá dano ao indivíduo, como na alergia, nas doenças autoimunes e em algumas doenças que envolvam os pacientes críticos (sepse, SDRA, politrauma, entre outras). Por último, uma vez ativado por determinado agente, o sistema imunológico deverá memorizar sua composição. Esse fenômeno, conhecido como memória imunológica, possibilita que todo o processo citado anteriormente, em um próximo contato com o agressor, seja mais rapidamente deflagrado.

A resposta imunológica é composta de respostas inata ou natural e adaptativa ou adquirida. A inata é responsável pela nossa primeira linha de defesa. É exercida por grupos de células e proteínas previamente existentes na corrente sanguínea e nos diversos tecidos, que exercerão sua função de defesa após serem ativados pelo contato com determinadas estruturas do agente agressor ou substâncias liberadas por outros elementos do sistema imune após a agressão tecidual. Essas estruturas são conhecidas como padrões moleculares associados a patógenos (PAMP). Os receptores dessas células estão dispostos na membrana das células que compõem esse sistema (receptores de padrão de reconhecimento). Sendo assim, ocorre uma resposta mais precoce dentro de algumas horas.

A adaptativa, de início mais tardio (geralmente dias), ativar-se-á pela exposição do sistema imunológico a um agressor específico (antígeno). Posteriormente, criará o fenômeno de memória imunológica – sua ativação está vinculada à ação de outros elementos do sistema imunológico. Lembramos que essas vias não ocorrem de forma isolada e totalmente independente, ou seja, há pontos de ligação entre ambas. Serão descritos, agora, os componentes de cada uma e suas interações.

As células do sistema imunológico derivam de uma única célula-mãe, conhecida como célula-tronco hematopoiética pluripotente. Esta reside na medula óssea, e é ali que, após sofrer processo de diferenciação, dará início à formação de duas células progenitoras comuns, uma responsável pela linhagem mieloide e outra, pela linhagem linfóide.

A linhagem mieloide é composta de monócitos/macrófagos, granulócitos e células dendríticas, todos participantes do sistema imune inato. Sua ativação ocorrerá após o contato dos receptores expressos em sua membrana com PAMP. Além desses elementos, teremos, também, as plaquetas (megacariócitos), cuja interação com o sistema imunológico resulta na secreção de proteínas capazes de estimular a ativação e a atração neutrofílicas, tudo isso com a finalidade de reabsorção do coágulo. É importante lembrar que os eritrócitos não têm função no sistema imune.

Os monócitos viajam pela corrente sanguínea e, quando penetram nos tecidos, sofrem maturação e passam a ser chamados de macrófagos. Estes fixarão residência em quase todos os tecidos do nosso corpo, logo apresentam tempo de vida longo. Graças a essas características, eles surgirão como nossa primeira linha de defesa contra agentes infecciosos ou outras agressões. São capazes de induzir um processo chamado de inflamação – fator preponderante para resposta adequada do sistema imune. Sua ativação ocorrerá após o contato entre receptores expressos em sua membrana com PAMP ou após dano direto ao

tecido (como no trauma, na isquemia e na ação química, entre outros). Assim, uma vez ativados, realizarão o processo de fagocitose (do grego, *fagos*: comer) do agente agressor, englobando-o e iniciando sua destruição por enzimas proteolíticas armazenadas em seu citoplasma. Além disso, essa ativação, por qualquer fator estimulador, fará que essas células liberem, para a corrente sanguínea, proteínas específicas de três classes: citocinas, quimiocinas e interferon do tipo I. As citocinas, produzidas em pequena quantidade mediante um processo de transcrição que ocorre no núcleo de algumas das células do sistema imunológico, são mediadas por fatores citoplasmáticos de

transcrição que serão ativados por determinados estímulos (e que serão alvo de vários fármacos imunossupressores). Elas agirão em células da vizinhança dotadas de receptores apropriados para sua ação. Portanto, modificam seu comportamento – ativando-as e capacitando-as a realizar sua função imunológica, tanto por ações pró-inflamação quanto por anti-inflamação. Várias células constituintes do sistema imunológico têm a capacidade de secretar essas proteínas, como será visto adiante (Quadro 26.1). As quimiocinas, que atuarão em células dotadas de receptores específicos (como os granulócitos e os linfócitos), promoverão a sua migração para o tecido agredido, em

Quadro 26.1 – Interleucinas e suas principais características	
IL-1	Monocina pró-inflamatória. Múltiplos efeitos locais e sistêmicos
IL-2	Fator de proliferação e diferenciação de células T, NK e B. Essencial para T reguladora
IL-3	Hematopoiética. Fator de crescimento de colônias de células linfoides e mieloides
IL-4	Polariza para padrão Th ₂ . Fator de proliferação de células B e Th ₂ . Indutora de IgE
IL-5	Fator estimulador de eosinófilos. Indutora da diferenciação de plasmócitos
IL-6	Pró e anti-inflamatória. Atuações local e sistêmica. Indutora de proteínas de fase aguda
IL-7	Linfopoiética. Fator de proliferação de linfócitos T e B no timo e na medula
IL-8	Quimiocina produzida por macrófagos na resposta inflamatória
IL-9	Fator indutor e ativador de mastócitos
IL-10	Anti-inflamatória. Inibe a ativação de CAA
IL-11	Anti-inflamatória. Hematopoiética e osteoclástica
IL-12	Homodímero (p40-p35). Produzida pela CAA, polariza para Th ₁ . Indutora de interferon- γ .
IL-13	Homólogo à IL-4. Induz produção de IgE. Atua na fase tardia da resposta alérgica
IL-14	Não está bem caracterizada
IL-15	Monocina homóloga à IL-2. Induz proliferação de células NK e T de memória
IL-16	Produzida por células CD8, liga-se à molécula CD4. Associada com padrão Th ₁
IL-17	Protótipo de uma família. Pró-inflamatória. Induz IL-1, IL-6, TNF e quimiocinas
IL-18	Monocina estruturalmente semelhante à IL-1. Indutora da produção de interferonas
IL-19	Homóloga à IL-10. Imunorreguladora. Induz IL-6, TNF e apoptose
IL-20	Homóloga à IL-10. Induz proliferação de queratinócitos. Apoptose de células tumorais
IL-21	Citocina com cadeia g comum. Fator auxiliador de linfócitos B. Ativador de células NK
IL-22	Homóloga à IL-10. Atua sobre vários tecidos. Induz proteínas da fase aguda no fígado
IL-23	Homóloga à IL-12 (p40-p19). Atua sobre células T de memória. Induz produção de IL-17
IL-24	Homóloga à IL-10. Antiga MDA-7. Supressora de crescimento tumoral
IL-25	Homóloga à IL-17 (L-17E). Induz citocinas com padrão Th ₂ . Elevada no útero e no trato gastrointestinal
IL-26	Homóloga à IL-10. Antiga AK155. Produzida por células de memória. Induzida por vírus
IL-27	Homóloga à IL-12. Pró e anti-inflamatória. Atua em T, NK, monócitos e mastócitos
IL-28	Homóloga ao interferon tipo I. Propriedades antivirais
IL-29	Homóloga ao interferon tipo I. Propriedades antivirais

Adaptado de Garcia et al.¹.

um processo conhecido como quimiotaxia. A migração celular dependerá, também, da interação dos leucócitos atraídos com a membrana endotelial. O endotélio é um órgão endócrino extremamente ativo quando estimulado, por exemplo, pelas citocinas e pelas quimiocinas. Ele é capaz de secretar e expressar, na sua superfície, moléculas que interagirão com os leucócitos (neutrófilos, monócitos, eosinófilos, além de um membro da linhagem linfóide, o linfócito). Diante disso, permite a aderência, a rolagem e, posteriormente, a transmigração dessas células de defesa. As substâncias liberadas são chamadas de grande família das moléculas de adesão (cujos principais membros são as secretinas, responsáveis pela rolagem leucocitária; e as integrinas, com propriedades que propiciam a ligação dos leucócitos às moléculas de adesão e à matriz extracelular). Por fim, tem-se a grande família das imunoglobulinas, representadas, principalmente, pela molécula de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1), estando relacionadas aos neutrófilos. Já a molécula de adesão celular vascular do tipo 1 (VCAM-1) está relacionada aos linfócitos, que são responsáveis pela transmigração dessas células.

Nesse ponto, faz-se necessário introduzir uma informação vital para o entendimento dos fatos que se sucederão. As células e os demais componentes do sistema imunológico apresentarão marcadores de grupos de diferenciação expressos em sua superfície. Estes são específicos a um determinado tipo celular ou estrutura. No entanto, podem ser compartilhados por vários membros diferentes desse sistema, sendo descritos com a sigla CD + um número (*cluster* de diferenciação). Estes determinarão funções bem-definidas, que serão exercidas por cada um desses grupos celulares. Também serão alvo da ação de fármacos imunossupressores, como veremos no próximo capítulo (Tabela 26.1).

Os granulócitos (células que, à fixação, apresentam grânulos em seu citoplasma) são compostos de três grupos celulares: neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Os neutrófilos têm função muito importante e bem-definida dentro da resposta imune inata. Apesar da vida curta, têm sua produção intensificada por estímulos específicos (citocinas inflamatórias liberadas pelos macrófagos), o que leva ao aumento significativo dessas células na corrente sanguínea. Posteriormente, são atraídas para os tecidos agredidos (ação das quimiocinas). Essas células são dotadas de grandes capacidades fagocítica e destrutiva (por meio de potentes enzimas degradativas localizadas nos grânulos).

Os eosinófilos e os basófilos têm sua participação, dentro da resposta imune inata, não tão bem definida como no caso dos neutrófilos. No entanto, sabe-se que teriam ação estabelecida contra agressores maiores, como os

parasitas, e também participação lesiva nos processos alérgicos. Outro grupo celular é o composto pelos mastócitos, menos estudados que os anteriores, cuja função estaria vinculada à resposta do tipo hipersensibilidade.

Por último, têm-se as células dendríticas, com cinco subtipos atualmente identificados (DC₁ a DC₅), que recebem essa denominação por causa das projeções da sua membrana em forma de dedos. Além da sua origem na medula óssea, podem também resultar da diferenciação de monócitos. Liberadas na corrente sanguínea, as células dendríticas circulam em forma inativa. Após contato com o agressor (por meio do receptor para PAMP – chamado de *toll-like*), fagocitam-no e, então, ativam-se. Além disso, capacitam-na a exercer sua principal função, que é promover a ativação e a diferenciação de um tipo especial de célula originária de linhagem linfóide – o linfócito T. Essa interação ocorre por meio da exposição, na superfície de sua membrana, de estruturas do patógeno que entrarão em contato com receptores específicos expressados na membrana dos linfócitos T. Células que têm a capacidade de apresentar antígenos para linfócitos inativos são chamadas de células apresentadoras de antígenos (CAA) – lembremos que os macrófagos também têm essa propriedade. Outro ponto importante é que, como os macrófagos, essas células também têm a capacidade de secretar quimiocinas. Nesse ponto, teremos um dos elos entre as duas respostas imunes: a resposta inata e a adaptativa. Antes de passar para a descrição dos componentes da linhagem linfóide, é preciso introduzir mais um componente do sistema imunológico.

O sistema imunológico tem outro componente de extrema importância, formado por proteínas plasmáticas e membranas conhecidas como sistema do complemento, descritas com a letra C + número + letra (C1q-r-s, C₄, C₂, C₃, C₅, C₆, C₇, C₈ e C₉). São responsáveis por catalisar uma série de reações enzimáticas que complementam a resposta imunológica inata (sendo um dos seus principais elementos) e, dessa forma, permitem sua interação com a resposta adaptativa. Daí vem o seu nome. Essa série de reações catalíticas (proteólise) resultará na formação do componente C3, que, pela ação da C₃ convertase, produzirá dois fragmentos: C_{3a} e C_{3b}. O primeiro tem ação de anafilatoxina e atrairá células fagocíticas para o local da agressão. O segundo fragmento, presente na superfície de patógenos, células alogênicas e outras células, propiciará a interação destas com as células fagocíticas mediante seus receptores de membrana C_{3b}. Caso o patógeno ou a célula antigênica não tenha sido fagocitado até essa fase, será ativado o complexo lítico C₅-C₉, que resulta na formação de pequenos poros na superfície da membrana dessas células, ocasionando sua destruição. Esse sistema

Tabela 26.1 – Principais marcadores de *cluster* de diferenciação (CD) nas células humanas

CD	Expressão	Funções
CD1	IDC, subpopulação B	Apresentação de antígenos, glicolipídicos e outros antígenos não peptídicos às células T
CD2	T, NK	Receptor do coestimulador CD58 (LFA-3); ligação a eritrócitos de carneiro
CD3	T	Elementos de transdução do receptor de células T
CD4	Célula T auxiliar, M0, Mø	MHC da classe II, receptor do HIV
CD5	T, subpopulação B	Envolvido na sinalização do receptor de antígeno
CD8	Célula T citotóxica	Receptor MHC da classe I
CD14	G, M0, Mø	Receptor do complexo LPS/LBP
CD16	G, NK, B, Mø, IDC	FcγRIII (receptor de IgG de afinidade média)
CD19	B, FDC	Parte do complexo do receptor de antígenos da célula B
CD20	B	Desconhecida, porém capaz de fornecer sinais intracelulares
CD21	B, FDC	CR-2. Receptor de C3d e do vírus Epstein-Barr. Parte do complexo do receptor da antígenos da célula B
CD23	B, M0, FDC	FcεRII (receptor de IgE de baixa afinidade)
CD25	T*, B*, M0*, Mø*	Cadeia α do receptor de IL-2
CD28	T, B*	Receptor para coestimuladores CD80/CD86 (B7,1 e B7,2)
CD32	M0, Mø, IDC, FDC, G, NK, B	FcγRII (receptor de IgG de baixa afinidade)
CD34	Progenitores	Molécula de adesão. Marcador de célula-tronco
CD40	B, Mø, IDC, FDC	Receptor do coestimulador CD40L
CD45RA	Células T em repouso/virgens, B, G, M0, NK	Fosfatase, ativação celular
CD45R0	Células T ativadas/de memória, M0, DC	Fosfatase, ativação celular
CD64	M0, Mø, DC	FcγRI (receptor de IgG de alta afinidade)
CD79a/CD79b	B	Elementos de transdução do receptor de células B
CD80	B*, T*, Mø, DC	Receptor B7,1 para o coestimulador CD28 e para o sinal inibitório CTLA4
CD86	B, IDC, M0	Receptor B7,2 para o coestimulador CD28 e para o sinal inibitório CTLA4
CD95	Disseminada	Receptor Fas do FasL. Transmite sinais apoptóticos

* Ativada.
B = linfócitos B; FDC = células dendríticas foliculares; G = granulócitos; IDC = células dendríticas interdigitadas; Mast = mastócito; Mø = macrófagos; M0 = monócitos; NK = células *natural killer*; T = linfócitos T.
Adaptado de Roitt et al.².

pode ser ativado por três vias: a clássica, a da lectina e a alternativa, dependendo do estímulo aplicado.

A clássica é ativada pela interação dessas proteínas com imunoglobulinas (Ig) das classes IgG e IgM ligadas a antígenos (vírus, bactérias e autoantígenos) – vide a seguir (descrição dos linfócitos B) –, sendo este outro ponto de ligação entre a resposta imune inata e adaptativa. A via da lectina é idêntica à clássica, exceto pelo fato de não haver interação com anticorpos, mas sim com a lec-

tina (proteína ligadora de manose), constituinte de glicoproteínas e glicolipídios presentes em alguns microrganismos (bactérias Gram-positivas e Gram-negativas). A via alternativa é independente da interação com anticorpos ou lectina, sendo renovada constantemente pela presença da ligação do componente C₃ ao antígeno, este tendo a capacidade de amplificar a resposta do sistema.

Agora, estamos prontos para descrever os componentes linfoides.

A célula progenitora linfoide comum originará dois tipos básicos de linfócitos: o primeiro com característica de ser antígeno-específico e, por isso, participante da resposta adaptativa (linfócitos T e B); o segundo, sem especificidade antigênica, com ação direcionada para a resposta inata – conhecido como linfócito *natural killer* (caracterizado por ser uma célula maior e dotada de vários grânulos em seu citoplasma). Assim, este possui a capacidade de participar do processo fagocítico de células estranhas, como as tumorais, e as células infectadas por agentes infecciosos. Essas células são capazes de secretar interferon- γ , cuja principal função é aumentar a atividade antimicrobiana dos macrófagos, além de ativar os linfócitos T (nesse ponto, conhecidos como linfócitos *náive*). Os linfócitos antígeno-específicos são vitais para barrar as infecções ou agressões desencadeadas por uma gama enorme de patógenos ou antígenos estranhos. Graças a um sistema variado de receptores dispostos em sua membrana, esses receptores, distintos para cada um dos tipos de linfócitos (receptores específicos dos linfócitos ou TCR), ao interagirem com determinadas proteínas dos antígenos, ativam essas células (até então em estado inativo). A seguir, determinarão uma resposta específica (linfócitos efetores). Os linfócitos podem ser encontrados circulando no sangue e na linfa, bem como nos tecidos ou órgãos linfoides. Esses órgãos podem ser divididos em primários ou centrais (medula óssea e timo) e secundários ou periféricos (nódulos linfoides, baço e tecido linfoide presente nas mucosas do intestino e dos tratos geniturinário e respiratório), onde essas células se encontram em sua forma inativa. Os linfócitos T são gerados na medula óssea, mas sofrem maturação no timo (daí a origem do T). Já os linfócitos B são produzidos e maturados na medula óssea (B, de *bone marrow*).

Os linfócitos T, uma vez ativados pelo contato entre o antígeno (que lhe é apresentado pelas células apresentadoras de antígeno) e o seu receptor de superfície, sofrerão processo de diferenciação, que dará origem a três tipos funcionalmente diferentes de linfócitos T efetores: células T citotóxicas, células T *helper* e células T reguladoras. As células T citotóxicas (expressam em sua superfície o grupo de diferenciação CD₈) têm como função destruir células infectadas por agentes obrigatoriamente intracelulares (vírus, micobactérias, entre outros), sendo ativadas pela apresentação de antígenos mediante o complexo de histocompatibilidade maior (MHC) da classe I. São encontrados em praticamente todas as células nucleadas do corpo (esse complexo é exposto na superfície celular, sendo composto de carga de peptídeo derivado dos patógenos que penetraram a célula). Esses linfócitos dirigirão sua ação para todas as células que apresentarem tal complexo em sua superfície.

Células T *helper* expressam, em sua superfície, o grupo de diferenciação CD₄. Estes potencializarão não só a ativação de células B para maior produção de anticorpos (função auxiliar), mas também a ação pró-inflamatória bem-definida (liberação de citocinas). Além disso, são pivôs das reações alérgicas (do tipo hipersensibilidade) e atopias. Essas células reconhecerão antígenos (peptídeos derivados de patógenos fagocitados) apresentados pelo MHC da classe II, presentes na superfície das células dendríticas e nos linfócitos B e macrófagos (células apresentadoras de antígenos). Uma importante função exercida por esses linfócitos é a produção de uma citocina, a interleucina (IL)-2, cujas ações principais são estimular a diferenciação e a proliferação de células T, *natural killer* e B, a ativação de macrófagos e a citotoxicidade, além de ser essencial para as células reguladoras.

Essa citocina tem sua produção vinculada à ação de uma fosfatase serina-treonina chamada de calcineurina, que regula a transcrição gênica em nível do núcleo do linfócito T, o que permite sua síntese. Alguns imunossuppressores atuam inibindo essa transcrição (os chamados inibidores da calcineurina). As células T *helper* CD₄ simples são chamadas de células Th. Elas podem sofrer processo de diferenciação dependente do estímulo e, diante disso, passar por fases (nas quais, antígenos, células apresentadoras de antígeno e citocinas) e atuam até evoluir para padrões de resposta imunológica chamados de Th₁, Th₂ e Th₁₇. Estes secretam citocinas específicas, capazes de modular a resposta imunológica adaptativa em várias frentes de ação, além de potencializar a resposta imune inata. As células Th₁ secretam interferon- γ , com papel bem-definido na ativação de macrófagos, potencializam o desenvolvimento de células T citotóxicas (CD₈) e também com alguma ação na reação de hipersensibilidade do tipo tardia. Células Th₂, por sua vez, secretam interleucinas (citocinas) IL-4 e IL-13, as quais promovem a síntese de IgE, importante na resposta imune ante a agressão por parasitas. Esse processo induz a proliferação de eosinófilos e mastócitos. Já as unidades Th₁₇ secretam IL-17, e, por ação desta, outras citocinas e quimiocinas serão ativadas. Tal mecanismo é responsável por promover o efeito pró-inflamatório mediante estimulação da quimiotaxia neutrofílica.

Th₁ e Th₁₇ também estão associadas à autoimunidade (doenças autoimunes) e Th₂, à atopia. Deve-se acrescentar que as células T reguladoras, geradas no timo ou nos órgãos linfoides periféricos, possuem a função de controlar a resposta imune (sua intensidade) e de suprimir a atividade de outros linfócitos (Th₁, Th₂ e Th₁₇) quando sua resposta for exagerada ou em ocasiões em que surgir o risco da autoimunidade. Essas células participarão do fenômeno

conhecido como tolerância, que se caracteriza pela secreção de determinadas interleucinas por essas células. Dentre esses mediadores químicos, ocupa papel de destaque a IL-10, que promoverá ação anti-inflamatória por inibir a ativação das células apresentadoras de antígeno CAA). Pacientes críticos (sépticos, com SDRA, grandes queimados, politraumatizados, com pancreatite aguda grave, entre outros) poderão apresentar, se sobreviverem à fase inicial de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), um período de anti-inflamação, que poderá expô-los a infecções por germes geralmente agressivos, por causa da imunossupressão acentuada que se segue (síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória – CARS).

Os linfócitos B serão ativados pela ação de linfócitos T *helper* (Th₁ e Th₂). Dessa forma, sofrem diferenciação e originam dois tipos celulares: os plasmócitos e as células de memória. Os plasmócitos produzirão anticorpos, as chamadas imunoglobulinas (responsáveis pela resposta humoral), que atuam exclusivamente no meio extracelular. Estes serão secretados de forma semelhante ao receptor da célula B e podem ser ativados tanto por ligação a antígenos específicos quanto por sinalização exercida pelo linfócito T *helper*. Por isso, são específicos para tal agente ou estímulo e agirão somente contra ele. Os plasmócitos são constituídos por duas cadeias pesadas (H) e duas leves (L), ligadas por pontes de dissulfídicas, que formam três pontos de ligação: dois conhecidos como Fab (sítios de combinação com determinantes antigênicos) e um chamado de Fc (responsável pelas propriedades biológicas).

As sequências diferentes dos aminoácidos constituintes da cadeia pesada (H) determinarão a existência de cinco classes de imunoglobulinas. Duas apresentam ainda algumas subclasses: IgM (propicia fixação do complemento e aglutinação de bactérias), IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ (principal fixadora do complemento e a mais amplamente distribuída no espaço extracelular), IgA₁, IgA₂ (função de barreira imunológica nas mucosas), IgD (somente função de receptor) e IgE (defesa contra parasitas e processos alérgicos). Sua ação imunológica segue três caminhos básicos. O primeiro, chamado de neutralização, ocorrerá quando agentes infecciosos tentam se ligar a receptores presentes na superfície das células formadoras dos diversos tipos de tecido. No entanto, antes de se ligarem a tais unidades, os agentes infecciosos são inativados por anticorpos, direcionados especificamente contra eles. Assim, não conseguirão mais interagir com tais receptores. Essa ação também ocorre quando os anticorpos se ligam a toxinas desses agentes e, do mesmo modo, impedem sua ação em receptores específicos de membranas celulares. Segundo, os anticorpos podem cobrir a superfície de bactérias presentes no meio extracelular.

Essa prática facilita o seu reconhecimento pelas células do sistema imune inato, por meio de receptores chamados de Fc, que se ligam ao anticorpo. Tal interação antígeno-anticorpo leva à fagocitose do agente agressor (processo chamado de opsonização). Terceiro, os anticorpos, ao cobrirem os agentes infecciosos, podem ativar proteínas plasmáticas que compõem o sistema do complemento por meio da sua via clássica. Essas proteínas ligam-se à superfície do patógeno e, por meio de receptores para o complemento presente nas células fagocíticas, ativam-nas. Assim, promoverão também a opsonização do agressor. Além disso, outros elementos que compõem o sistema do complemento poderão recrutar mais células fagocíticas para o sítio da infecção. Ocorrerá, então, ação direta sobre a membrana do agressor, o que levará à formação de diversos pequenos poros, que causarão a morte do patógeno (por ação do sistema do complemento).

Após a ativação da resposta imunológica, parte dos linfócitos efetores desenvolverá a função de memória imunológica, já que apresentam a propriedade de armazenar informações ligadas ao agente agressor. No futuro, ao entrar em contato com tal antígeno, a velocidade e a eficácia da resposta imunológica serão potencializadas.

Agora, será descrito o processo imunológico associado às principais afecções que envolvem o paciente crítico, assim como suas repercussões clínicas.

SEPSE

Por definição, a sepse é caracterizada pela presença de pelo menos dois dos sinais da SIRS: febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia, taquicardia, taquipneia, hipocapnia ou necessidade de ventilação mecânica, associados à infecção suspeitada ou provada. O termo sepse grave é empregado para designar casos de sepse em que ocorre a disfunção de um ou mais órgãos distantes do local da infecção. Já o choque séptico ocorre quando se tem sepse grave associada à hipotensão arterial (PA sistólica < 90mmHg), mesmo após a infusão de líquidos. Sabe-se que tais estágios constituem um espectro contínuo, e, na medida em que um caso de sepse evolui para choque séptico, a mortalidade aumenta significativamente.

Essa entidade é referida como um processo de inflamação intravascular maligna. Maligna, porque é descontrolada, não regulada e autossustentada. Intravascular, porque representa a expansão pela corrente sanguínea do processo que tem início pela interação célula a célula no espaço intersticial. Inflamação, porque nada mais é do que um exagero da resposta inflamatória normal.

A sepse ainda é considerada um fenômeno pouco compreendido, tendo a investigação sobre sua patogênese

concentrado-se nos leucócitos. Grande parte dos casos de sepse grave e choque séptico é desencadeada por infecção bacteriana ou fúngica, que não costumam causar doença em imunocompetentes. Mas, por outro lado, também existem microrganismos patogênicos capazes de vencer ou burlar as defesas inatas do organismo humano mediante toxinas e outros fatores de virulência.

A princípio, o choque séptico ativar a resposta inflamatória, resultando em intensificação da cascata da coagulação, aumento de neutrófilos e leucócitos mononucleares e fibrinólise diminuída. Com o passar de alguns dias, uma resposta inversa anti-inflamatória (CARS) com imunossupressão pode agravar a situação e, até mesmo, levar à morte.

Caracterizando-se de maneira mais detalhada a fisiopatologia da sepse, tem-se, inicialmente, o sistema imune inato agindo por receptores de reconhecimento a moléculas do patógeno. Por exemplo, moléculas de bactérias Gram-positivas (peptídeoglicanos) e de Gram-negativas (lipopolissacarídeo) ligam-se a receptores *toll-like* (TLR-2 e TLR-4), respectivamente, dando início a uma cascata de sinalização intracelular que leva à transcrição de citocinas, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a IL-6 (Fig. 26.1). O TNF- α , talvez um dos mais importantes

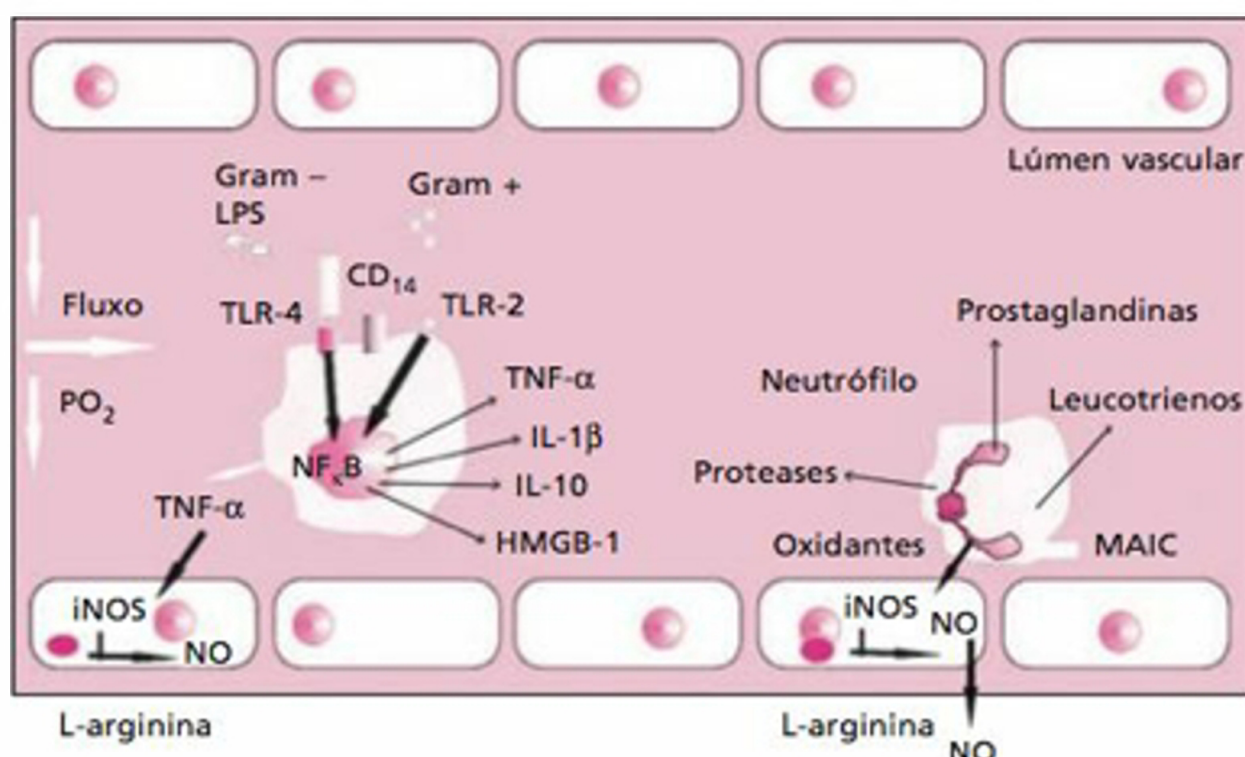


Figura 26.1 – Resposta inflamatória à sepse. Peptídeoglicanos de bactérias Gram-positivas (Gram+) e lipopolissacarídeos (LPS) de Gram-negativas (Gram-) são reconhecidos por receptores de membrana *toll-like* (TLR). A ligação a TLR-2 e TLR-4 ativa vias intracelulares de transdução de sinal, que levam à ativação do fator de transcrição citosólico fator nuclear κ (NF- κ B). Esse fator, quando ativado, move-se do citoplasma para o núcleo e estimula a transcrição de citocinas, como o TNF- α , a IL-1 β e a IL-10. TNF- α e IL-1 β são citocinas pró-inflamatórias que ativam a resposta imune adaptativa do hospedeiro, porém também podem causar lesão direta ou indireta a este. Ocorre aumento da produção do vasodilatador óxido nítrico (NO). As células endoteliais são lesadas pela adesão de neutrófilos, monócitos, macrófagos e plaquetas, propiciadas pelo aumento de receptores de adesão no endotélio, como a molécula de adesão intercelular (MAIC). Adaptado de Goldman et al.³.

mediadores inflamatórios do choque, estimula a migração de leucócitos aos tecidos, agindo sobre a medula óssea para aumentar a formação de neutrófilos, além de promover a expressão de moléculas de adesão leucocitária no endotélio. O TNF- α também age sobre os leucócitos, estimulando a síntese e a liberação de mais citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 e até mesmo o próprio TNF- α), exacerbando a resposta inflamatória.

Apesar da ação bactericida desencadeada pela ativação dos neutrófilos, tais leucócitos, juntamente com citocinas, monócitos e plaquetas ativados, lesam o endotélio vascular, sendo essa a principal causa de disfunção orgânica segundo a maior parte dos pesquisadores.

A lesão tecidual causada por neutrófilos pode ser explicada pelo fato de que, quando ativados, liberam substâncias com alto poder lesivo, como radicais livres de oxigênio, N-cloraminas e enzimas proteolíticas. O TNF- α , por sua vez, induz a formação da enzima óxido nítrico (NO) sintetase pelo endotélio, o que gera níveis até 100 vezes maiores de um potente vasodilatador, que é o NO. Assim, mediadores, que são fundamentais para o controle homeostático de infecção, podem ser prejudiciais para o hospedeiro. Desse modo, terapias que neutralizam esses mediadores costumam ser ineficazes.

A imunidade inata é ainda amplificada pela resposta imune adquirida, que, por sua vez, é estimulada pelos microrganismos responsáveis pela infecção. Os linfócitos B liberam anticorpos que se ligam ao antígeno, facilitando o seu reconhecimento pelos neutrófilos e pelas células *natural killer*. Em se tratando de linfócitos T auxiliares, aqueles do tipo 1 (Th₁) produzem citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β) e os do tipo 2 (Th₂), anti-inflamatórias (IL-4, IL-10). Embora haja alta concentração de ambos os tipos de citocinas, prevalece, naqueles pacientes muito críticos, um estado anti-inflamatório, o que leva ao pensamento atual de que a sepse gera um estado de imunossupressão.

Entendendo melhor esse processo, tem-se um sistema imunológico incapaz de combater os agentes infecciosos e uma fase prolongada de imunossupressão que inviabiliza a erradicação da infecção primária, gerando, inclusive, aumento da suscetibilidade a infecções nosocomiais. Os mecanismos que envolvem essa imunossupressão incluem a morte por apoptose de células B, linfócitos T CD₄⁺ e células dendríticas induzidas por citocinas pró-inflamatórias, além da mudança do fenótipo inflamatório Th₁ para o anti-inflamatório Th₂, elevando os níveis de IL-10 (citocina associada a risco elevado de morte).

A sepse gera, então, comprometimento do sistema imunológico do paciente, caracterizado por queda da funcionalidade das células T CD₈, anergia de células T CD₄ e linfopenia, o que, na maioria das vezes, é respon-

sável pela morte após uma semana de início do quadro clínico. Assim, o estudo e a investigação da imunossupressão induzida pela sepse são prioridades para possível prevenção e tratamento da doença, lembrando que, até o momento, as tentativas de utilização de inibidores de citocinas pró-inflamatórias não foram bem-sucedidas.

O papel da proteína C na sepse (de síntese hepática e com ações anticoagulantes e pró-fibrinolíticas) já vem sendo estudado há algum tempo. Como visto anteriormente, na sepse tem-se um estado pró-trombótico (principalmente da microcirculação), com redução dos níveis dessa proteína. Esse fato poderia influenciar a evolução do paciente para a falência multiorgânica. Estudos têm sido realizados com a proteína C ativada recombinante humana (alfadrotrecogina), mostrando, no paciente com sepse grave ou choque séptico (APACHE II ≥ 25 ou falência multiorgânica), redução significativa da mortalidade.

PANCREATITE

A pancreatite aguda é uma inflamação aguda do pâncreas, que ocorre em resposta a agressões de várias causas, como processos metabólicos ou tóxicos, organismos vivos e alterações obstrutivas da papila de Vater ou do próprio ducto pancreático. A litíase biliar é a principal causa definida, englobando 30 a 60% dos casos, seguida do álcool, que aparece como segundo principal fator causal. A incidência varia nos diferentes países e é dependente da causa.

Atualmente, tem-se forte evidência dos efeitos sistêmicos da pancreatite aguda. Os mecanismos inflamatórios que resultam na falência do órgão na pancreatite aguda severa são muito semelhantes aos que ocorrem nos pacientes grandes queimados, politraumatizados ou sépticos.

A fase inicial da doença caracteriza-se pela ativação intrapancreática das enzimas digestivas e, a seguir, autodigestão do órgão. Na segunda fase, as células inflamatórias locais e os diversos mediadores inflamatórios (citocinas) são ativados. Esse processo inflamatório localizado é uma resposta fisiológica protetora, que geralmente se mantém no sítio da lesão. A perda do controle local desse processo gera uma resposta orgânica em vários sítios, denominada SIRS, que leva à ativação desordenada e sem controle das células e dos mediadores inflamatórios. Citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a interleucina-1 β , são liberadas na veia porta e no sistema linfático de drenagem. A IL-6 estimula a síntese de proteínas de fase aguda pelo fígado, especialmente a proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina. Essas citocinas pró-inflamatórias ativarão o endotélio vascular, promovendo a migração de leucócitos para os tecidos e, também, a ativação da cascata da coagulação. O endotélio vascular é danificado

pelas enzimas proteolíticas liberadas pelos neutrófilos e pelos monócitos ativados, em associação à ação local dos radicais de oxigênio, causando disfunção da microcirculação, aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de grande montante de líquido para o interstício, com consequente hipóxia tecidual, disfunção de órgãos vitais e, então, falência orgânica múltipla (como nos pulmões, onde ocorre como consequência da SDRA).

Além da SIRS, pacientes com pancreatite aguda grave, bem como outros críticos (sépticos, grandes queimados ou politraumatizados), desenvolverão, se sobreviverem a essa fase inicial de intensa inflamação, CARS, cujo processo de ativação acontece simultaneamente ao da SIRS. Essa resposta é sinal de controle da reação inflamatória sistêmica e é preditiva de bom prognóstico, desde que não seja excessiva. CARS exacerbada poderia levar à imunodeficiência ou à imunossupressão acentuada, o que deixaria o paciente mais vulnerável a infecções secundárias, geralmente por constituintes da flora hospitalar (mais virulenta e resistente). Na fase da imunossupressão, os monócitos são caracterizados por redução marcante na expressão do antígeno leucocitário humano-DR (HLA-DR) em sua superfície, além de profunda redução em sua habilidade de produzir citocinas pró-inflamatórias (como o TNF- α , por exemplo). Monócitos com baixa densidade de HLA-DR têm sua função “apresentadora de antígenos” comprometida. A IL-10, que é a citocina anti-inflamatória mais potente, é responsável pelo decréscimo na expressão do HLA-DR na superfície dos monócitos. Pacientes com níveis plasmáticos elevados de IL-10 e IL-6 são associados à expressão diminuída desse receptor, que, nesse caso, têm valor preditivo para falência de múltiplos órgãos e morte.

Outra citocina anti-inflamatória importante é o receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) e a IL-6. A IL-1ra liga-se competitivamente ao receptor de IL-1, bloqueando as respostas mediadas por essa IL. A IL-6 age predominantemente como citocina anti-inflamatória, prevenindo a síntese de IL-1 β e TNF- α , tão importantes no processo inflamatório sistêmico.

A mortalidade na pancreatite aguda grave é bifásica. Metade dos pacientes evoluirá para morte durante a primeira semana de progressão da doença (fase inflamatória). Os sobreviventes podem desenvolver infecção, com complicações (sepse – fase anti-inflamatória) (Fig. 26.2).

POLITRAUMA

O organismo humano tem a capacidade de responder a determinadas agressões, propiciando aumento da chance de sobreviver. Entretanto, quando se tem uma lesão grave, como a observada no politrauma e nas queimaduras, a

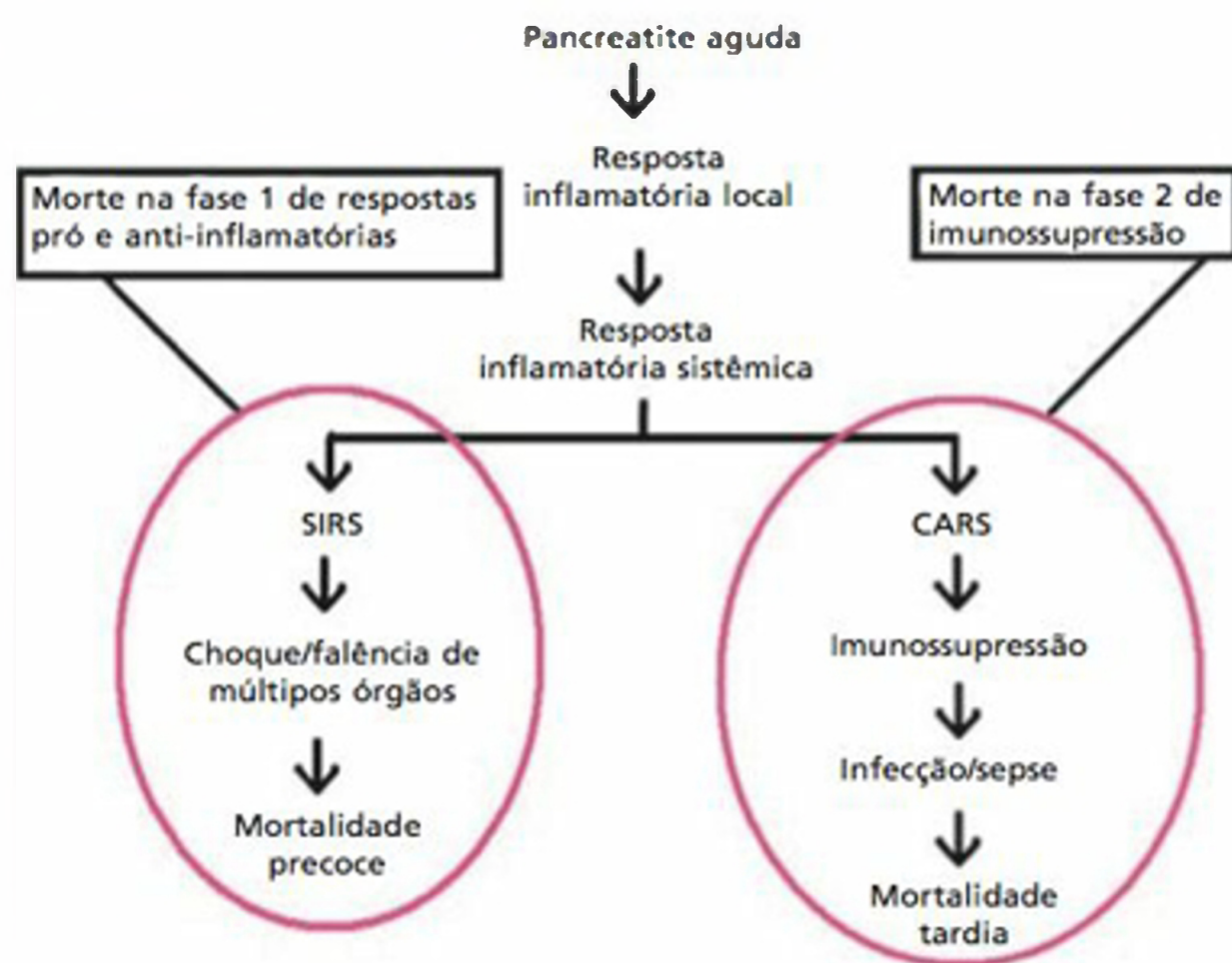


Figura 26.2 – Mortalidade bifásica da pancreatite aguda grave. Adaptado de Bradley⁴.

resposta desencadeada é tão intensa, que é capaz de deteriorar os processos reguladores do hospedeiro e impedir que haja recuperação das funções das células e dos órgãos, podendo levar o indivíduo a óbito, caso não seja instituído tratamento adequado.

A resposta desenvolvida pelo organismo é um processo complexo. Antigamente, consideravam-se apenas as “respostas endócrina e metabólica ao trauma”, mas, hoje, sabe-se que o sistema imune tem função essencial nesse mecanismo, e é sobre ele que concentraremos nossa atenção.

Pesquisadores e médicos observaram que, nos pacientes traumatizados, mesmo após atenuar a resposta endócrina, havia persistência da resposta inflamatória, que, quando em grande intensidade, tornava-se inadequada e lesiva.

Durante a fase aguda do trauma, como já se sabe, ocorre migração de monócitos e neutrófilos para os locais onde há lesão tecidual (resposta imune inata). Nesse contexto, destacam-se as IL, produzidas por macrófagos, linfócitos e leucócitos aderidos ao endotélio, e o TNF. Tais mediadores pró-inflamatórios propiciam maior aderência ao endotélio vascular pelos leucócitos; aumento de radicais livres de oxigênio gerados por neutrófilos; ativação de macrófagos e linfócitos; elevação dos níveis de prostaglandinas (PG-E₂ e PGI₂); aumentos da produção de proteínas de fase aguda e da degradação de proteínas musculares e da lipólise sistêmica; estímulo à proliferação de células hematopoiéticas e aumento na produção de fibroblastos e colágeno. Essas ações podem correlacionar-se com complicações evolutivas, por exemplo, o emagrecimento e a caquexia causados pela ação da IL-1 e do TNF- α na destruição proteica e na lipólise. Inclusive, essa última citocina (TNF- α), também conhecida como caque-

xina, relacionada com a evolução para choque, falência de múltiplos órgãos, isquemia visceral, trombose venosa, insuficiência respiratória, anúria e acidose.

Durante a inflamação, nos casos de trauma extenso, há interferência na apoptose de células inflamatórias, assim como na seps. Os mediadores químicos, como algumas IL (IL-1, IL-3, IL-6), interferon- γ e, mais uma vez, o TNF levam à diminuição dos receptores encontrados na superfície das células, que, quando ativados, geram a morte celular programada. Assim, células da inflamação que deveriam morrer persistem por mais tempo, podendo aumentar e perpetuar a resposta imunológica.

As células endoteliais estão bastante envolvidas no processo inflamatório. Quando ativadas por citocinas, sintetizam e liberam o fator de ativação plaquetária (PAF), a IL-1, as prostaglandinas, o NO, o fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), além de pequena quantidade de tromboxano A₂. O TNF- α , juntamente com a IL-1, atua nessas células endoteliais, fazendo que expressem o receptor E-selectina, que permite a adesão de leucócitos polimorfonucleares. Esse processo aumenta a permeabilidade capilar, favorecendo a passagem de outros leucócitos para a região afetada. Quando exacerbado, porém, pode causar a SDRA, além de lesões atribuídas ao processo de isquemia-reperfusão.

O PAF, produzido e liberado pela célula endotelial, estimula a síntese de tromboxano A₂, que aumenta a agregação plaquetária e a vasoconstrição. Além disso, o próprio PAF tem a capacidade de aumentar a permeabilidade capilar e ocasionar hipertensão pulmonar, broncoconstrição, degranulação de eosinófilos e trombocitopenia.

Portanto, a resposta orgânica a traumas extensos, apesar de bem-intencionada, pode causar danos irreversíveis e, até mesmo, levar à morte, caso o médico não institua terapêutica adequada para extinguir ou atenuar a resposta inflamatória provocada (Quadro 26.2). Lembramos também que, nessa situação, tem-se a ativação da CARS, por meio da ação das citocinas anti-inflamatórias (principalmente a IL-10), levando, em um segundo tempo, a um estado de imunossupressão. Assim, dependendo da sua intensidade, poderá aumentar a probabilidade de óbito.

TRANSPLANTE

O transplante de órgãos constitui um processo delicado em que o sistema imunológico é peça-chave para a obtenção do sucesso desejado. Sabe-se que a incompatibilidade entre doador e receptor pode causar rejeição do hospedeiro contra o enxerto (HVG) e, em alguns casos, do enxerto contra o hospedeiro (GVH), podendo ambas as respostas coexistirem.

Quadro 26.2 – Efeitos das citocinas na resposta ao trauma	
Efeitos benéficos	Efeitos deletérios
<ul style="list-style-type: none">• Participação da cicatrização de feridas• Resposta contra microrganismos invasores• Aumento da síntese de proteínas de fase aguda• Estímulo à resposta imune• Modulação da resposta imune (IL-10)• Ação anti-inflamatória (IL-4)• Diferenciação de linfócitos T e síntese de interferon-g (IL-12)	<ul style="list-style-type: none">• Anorexia (IL-1)• Caquexia e proteólise (TNF-a)• Falência orgânica múltipla (IL-6 e IL-1)• Diminuição da resposta a microrganismos (IL-10)

O MHC, que codifica o HLA, é o empecilho imunológico mais grave para os aloenxertos (transplantes entre a mesma espécie). As moléculas de MHC alogênicas possuem forte imunogenicidade, que pode ser atribuída, em parte, pela forma com que os linfócitos T são selecionados no timo. Esse processo, conhecido como seleção positiva, consiste em preservar os timócitos capazes de reconhecer fracamente um complexo formado pelo MHC e um autopeptídeo (*self*), que está expresso em uma célula do timo. Já os timócitos que são capazes de reconhecer fortemente o conjunto MHC e autopeptídeo são excluídos, de forma que raramente esses linfócitos T, contra o próprio organismo (autorreativos), chegam à circulação periférica. Diante disso, tem-se então uma das dificuldades dos transplantes, pois os linfócitos T que permaneceram após a seleção apresentam forte reatividade cruzada para moléculas de MHC do doador. A maioria dos hospedeiros não possui anticorpos contra moléculas de HLA pré-transplante, exceto quando já foram sensibilizados por causa de um transplante anterior, transfusão de sangue ou gravidez.

Outros antígenos também representam barreira imunológica aos aloenxertos, por exemplo, os antígenos secundários de histocompatibilidade, que são peptídeos derivados de peptídeos polimórficos apresentados por uma molécula de MHC e os antígenos do grupo sanguíneo ABO. Cabe ressaltar que, até mesmo gêmeos HLA idênticos, possuem diferentes antígenos secundários de histocompatibilidade que são capazes de gerar rejeição. Os antígenos ABO podem gerar rejeição hiperaguda, pois, quando os enxertos vascularizados não compatíveis são transferidos ao hospedeiro, o reconhecimento desses antígenos por anticorpos leva à ativação da resposta inflamatória, ativando o complemento e a cascata de coagulação, resultando em trombose e isquemia.

São vários os mecanismos de rejeição. Primeiramente, ocorre o reconhecimento dos aloantígenos pelos linfócitos T induzido por CAA. Esse reconhecimento pode ser

direto, quando as CAA estão presentes no enxerto e ocorre reconhecimento direto do MHC alogênico, ou indireto, quando os aloantígenos são capturados e apresentados por moléculas do MHC do receptor em CAA também do receptor. Um dos mecanismos efetores da rejeição refere-se a um processo que envolve anticorpos induzidos por células T CD₄⁺ auxiliares, que promovem a diferenciação dos linfócitos B e a troca de classe de imunoglobulinas que reconhecem outras características do aloantígeno. Outro mecanismo relaciona-se à ação de linfócitos T citotóxicos, principalmente T CD₈⁺, podendo ter vias mediadas por vários fatores, como granzima e perforina, e as que envolvem a molécula Fas e seu ligante (proteína transmembrana da família do TNF- α). Os linfócitos T CD₄⁺ podem auxiliar os CD₈⁺ a partir do estímulo da CAA pelo contato com o CD₄⁺ alorreativo. A CCA, então, ativará o CD₈⁺, propiciando o reconhecimento de moléculas de MHC da classe I. Outra forma de auxílio é mediante a síntese de citocinas pelas células CD₄⁺ (como a IL-2), que contribuirão para a expansão e a diferenciação de células citotóxicas. Entretanto, há formas de rejeição em que o CD₈⁺ exerce a destruição do enxerto sem a ajuda do CD₄⁺. Até o momento, viram-se mecanismos citotóxicos a partir do reconhecimento direto, mas se sabe que pode haver a destruição do enxerto pelo reconhecimento indireto (por linfócitos CD₄⁺ e CD₈⁺ com especificidade indireta), porém essa via ainda não é bem conhecida.

Para que os linfócitos T migrem até a região do enxerto, é necessária a sua ativação a partir de linfócitos T *nãive* (forma inativa). Tal processo ocorre nos tecidos linfoides, onde o T *nãive* é ativado por CAA provenientes do enxerto, adquirindo moléculas de adesão e outras citocinas que permitem o contato direto com o endotélio e o parênquima do enxerto.

Os mecanismos da doença do enxerto contra o hospedeiro consistem, basicamente, no processo inverso ao anterior, tendo os linfócitos T do doador contra os aloantígenos do receptor do transplante (Tabela 26.2).

Tabela 26.2 – Linfócitos envolvidos na rejeição a enxertos

Célula	Antígenos reconhecidos	Função
Linfócitos T CD ₄ +	MHC da classe II alogênico MHC da classe II próprio + peptídeo do doador	– Auxílio na ativação e expansão de linfócitos T CD ₈ + e sua diferenciação em linfócito T citotóxico; em linfócitos B, expansão e diferenciação em células efectoras – Citotoxicidade – Função reguladora
Linfócitos T CD ₈ +	MHC da classe I alogênico MHC da classe I próprio + peptídeo do doador	– Citotoxicidade – Síntese de citocinas – Função reguladora
Linfócitos B	MHC das classes I e II Antígenos de grupos sanguíneos Carboidratos xenogênicos*	– Rejeições mediadas por anticorpos
Células NK	MHC da classe I Outros ligantes ativadores	– Citotoxicidade – Produção de citocinas

* De espécie diferente da do receptor do transplante.
Adaptado de Goldman et al.³.

Para tentar evitar uma possível rejeição, o transplante de órgãos vem sendo baseado na imunossupressão. Desde então, o desenvolvimento de drogas imunossupressoras tem se tornado peça-chave no sucesso do procedimento. O que ocorre com o estabelecimento de tal situação é uma adaptação enxerto-hospedeiro, com diminuição da capacidade de resposta imunológica. Acredita-se que as células T tornem-se menos sensíveis aos antígenos do doador e persistam enquanto a imunossupressão é mantida. Assim, na atualidade, a terapia imunomoduladora no transplante baseia-se em: associação de glicocorticoides (prednisona na fase de manutenção e metilprednisolona nas rejeições agudas); inibidores da síntese de purinas e pirimidinas, conhecidas como drogas antiproliferativas (azatioprina e micofenolato); inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), inibidores mTOR (sirolimo e everolimo) e agentes imunossupressores biológicos direcionados contra citocinas e seus receptores, utilizados na indução da imunossupressão e no tratamento da rejeição aguda (OKT-3, alentuzumabe, rituximabe, entre outros).

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Alguns indivíduos são predispostos a apresentarem resposta imunológica intensa a antígenos ambientais inofensivos à maioria das pessoas. As reações desencadeadas por eles são conhecidas como *reações de hipersensibilidade ou alérgicas* e, quando exageradas, produzem dano tecidual e podem gerar graves afecções.

As reações de hipersensibilidade são classificadas em quatro tipos, sendo os anticorpos os agentes efetivos nos tipos I, II e III e os linfócitos T no tipo IV.

As reações do tipo I são iniciadas pela ativação dos mastócitos, por sua interação com o IgE específica para o antígeno. Após essa ativação, mediadores químicos, como quimiocinas, citocinas e leucotrienos, são produzidos e, juntos, causam aumento da permeabilidade vascular, quebra de proteínas da matriz extracelular, síntese e ativação de eosinófilos (IL-3, IL-5, GM-CSF), migração leucocitária para a região (TNF- α , PAF), aumento da produção de muco, contração de músculo liso e amplificação da resposta Th₂ (IL-4, IL-13). Os eosinófilos e basófilos, quando ativados, produzem proteínas, como proteína básica principal, peroxidase eosinofílica e collagenase, que têm alto poder lesivo. Com um período prolongado, essas células produzem citocinas, prostaglandinas e leucotrienos, que estimulam as células endoteliais e outros leucócitos para reforçar a resposta inflamatória local, causando lesão ao tecido.

As manifestações desse tipo de reação dependem do local onde o mastócito é ativado. Por exemplo, se o antígeno for inalado, haverá broncoconstrição e aumento da secreção de muco, mas, se entrar em contato com o tecido subcutâneo, ocasionará aumento da permeabilidade vascular e edema.

As reações do tipo II ocorrem em razão da intolerância do sistema imunológico a antígenos que foram modificados na superfície das células ou na matriz extracelular e tornaram-se estranhos ao organismo. Os linfócitos B, para tentar resolver a situação, produzem IgG, que se liga

ao antígeno e propicia sua destruição pela ativação do sistema complemento, fagocitose e citotoxicidade dependente de anticorpos. Esse mecanismo pode ser exemplificado quando medicamentos alteram antígenos celulares do sangue e causam a sua destruição. Processo semelhante ocorre em doenças autoimunes, em que autoanticorpos são direcionados a antígenos da superfície celular ou da matriz, gerando a destruição das células.

As reações do tipo III são causadas por depósitos de imunocomplexos de antígenos e IgG nos tecidos. Essa deposição ativará mastócitos e fagócitos, que, por sua vez, ativarão o sistema complemento, que causará o dano tecidual. Podem-se citar algumas afecções que cursam com esse tipo de reação, como lúpus eritematoso sistêmico, doença do soro e reação de Arthus.

Por fim, as reações do tipo IV são tardias, decorrente do tempo de aparecimento da resposta após o contato com o antígeno (um a três dias). Essa reação pode ser mediada por células Th_1 ou por Th_2 .

Na resposta Th_1 , o antígeno é reconhecido e apresentado por macrófagos ou células dendríticas, como ocorre normalmente. Os linfócitos Th_1 são, então, estimulados a liberar citocinas e quimiocinas, que atraem mais macrófagos para o local. O interferon- γ ativa macrófagos e induz à liberação de mais citocinas por esses leucócitos. O TNF- α e o TNF- β ativam células endoteliais, que aumentarão a permeabilidade vascular e danificarão o tecido.

Na resposta Th_2 , os eosinófilos são as células efetoras. As células Th_2 sintetizam citocinas (IL-5 e eotaxina) que recrutam e ativam eosinófilos, que serão então degranulados, levando a maior dano tecidual. Esse processo pode ser observado na asma crônica, com dano irreversível e crônico das vias aéreas.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica resultante de anormalidades estruturais e/ou funcionais do miocárdio, na qual o coração se torna incapaz de oferecer oferta adequada de oxigênio para os tecidos. É considerada um problema de saúde pública, chegando a atingir quase 2,5 milhões de brasileiros. Pode apresentar-se sob duas condições: disfunção sistólica (função sistólica diminuída) ou disfunção diastólica (função sistólica preservada). Há sobreposição de etiologias em ambas as condições, sendo a doença arterial coronariana (DAC) a principal causa em países desenvolvidos. Acredita-se que essa síndrome seja decorrente não só da sobrecarga ou da lesão cardíaca, mas também de uma interação de fatores genéticos, neuro-hormonais e inflamatórios, associados a mudanças bioquímicas que agem diretamente sobre os miócitos, o interstício ou em ambos.

Quando ocorre redução do débito cardíaco como resultado de um evento inicial – um evento isquêmico, por exemplo –, mecanismos adaptativos são estimulados, procurando corrigir a disfunção ventricular. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é ativado e ocorre estimulação simpática neuro-hormonal, além da liberação de vasopressina. Diante da falência cardíaca, há contínua hipertrofia dos miócitos (remodelação ventricular), que é tão mais deletéria quanto maior a dilatação ventricular resultante, agravando o prognóstico do paciente. Esses mecanismos adaptativos inicialmente ajudam a compensar a queda do débito cardíaco, mas sua perpetuação ou maior intensidade traz danos ao coração.

A inflamação é um evento muito importante na patogênese da insuficiência cardíaca. Citocinas produzidas em resposta ao evento-índice (gatilho) estão relacionadas a efeitos deletérios sobre o músculo cardíaco, podendo levar a disfunção ventricular esquerda, edema pulmonar, cardiomiopatia, disfunção endotelial, diminuição do fluxo sanguíneo esquelético-muscular e progressão para falência da bomba.

TNF- α e IL-1, 6 e 18 são considerados citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos miócitos. O TNF- α e a IL-1 são as duas principais citocinas que participam do processo inflamatório. No endotélio, elas induzem a síntese das moléculas de adesão endotelial e mediadores químicos, incluindo ativação de outras quimiocinas e citocinas, fatores de crescimento, eicosanoides e NO, bem como produção de enzimas associadas ao remodelamento da matriz extracelular e aumento da trombogenicidade da superfície endotelial (Quadro 26.3).

A hipótese da ação das citocinas nessa síndrome propõe que o evento inicial seja um gatilho natural para se gerar a resposta inflamatória após essa agressão.

A inflamação e a ativação do sistema imune do SRAA e do sistema nervoso simpático, associados ao aumento dos níveis séricos de catecolaminas e do peróxido de hidrogênio, aumentarão o estresse oxidativo, o qual danifica diversos componentes celulares. O estresse oxidativo resultante está relacionado a necrose e apoptose dos miócitos, desenvolvimento de arritmias e disfunção endotelial que ocorre com a redução da atividade da NO sintase e da inativação do óxido nítrico, levando ao predomínio dos efeitos vasoconstritor, proliferativo e trombogênico da endotelina.

Quadro 26.3 – Efeitos dos marcadores inflamatórios na insuficiência cardíaca

- Citocinas pró-inflamatórias
- IL-6
- TNF- α

A PCR também mostrou efeitos diretos sobre o endotélio vascular. Ela reduz a liberação de NO e aumento da produção de endotelina-1, o que induz a maior expressão de moléculas de adesão celular. A endotelina-1, secretada pelas células do endotélio vascular, é um poderoso estimulante de contração e proliferação vasculares e ventriculares. Apesar de essas descobertas favorecerem o uso da PCR como alvo terapêutico, ela é pouco específica, estando aumentada em diversas situações, por exemplo, durante um processo de inflamação crônica ou aguda, tabagismo, síndromes coronarianas agudas, entre outras.

O fas (também chamado de apo-1) é um membro da família de receptores do TNF- α , que é expresso em uma variedade de células, inclusive nos miócitos. Quando formado o complexo ligante-receptor, ele medeia a apoptose e tem importante papel no desenvolvimento e na progressão da insuficiência cardíaca. Pacientes com essa síndrome apresentam níveis anormais da forma solúvel do fas, estando altos níveis associados com doença grave. A inibição da forma solúvel do fas em animais reduziu a remodelação ventricular e melhorou a sobrevida.

Em relação à terapêutica voltada para o processo inflamatório nessa síndrome, apesar da sua associação na gênese da doença e no prognóstico dos seus portadores, ainda não se dispõe de tratamento específico no presente momento.

DOENÇAS AUTOIMUNES

Serão descritos os aspectos imunológicos referente às quatro principais afecções que compõem esse grupo: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose sistêmica e vasculites.

Lúpus eritematoso sistêmico

Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos antinucleares e pela deposição de imunocomplexos em órgãos e tecidos. É, portanto, uma doença caracterizada por uma anormalidade na regulação imune. De etiologia desconhecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e aos fatores ambientais. Genes de suscetibilidade interagindo com fatores ambientais geram respostas imunes anormais decorrentes da ativação de células circulantes e ligadas aos tecidos por antígenos, autoanticorpos e imunocomplexos que se unem aos tecidos-alvo, com ativação do complemento e das células fagocíticas, que reconhecem, então, as células sanguíneas circulantes revestidas pelas Ig da classe IgG. Toda essa atividade é acompanhada de maior secreção do TNF e dos interferons- γ , assim como do estimulador dos linfócitos B (produzindo as imunoglobulinas), linfócitos T *helper* com

síntese e liberação das IL-6 e 10 (que sustentam a ativação e a maturação de linfócitos B). Esse fato leva à produção persistente de imunoglobulinas, sem que ocorra o fenômeno de *down regulation*, já que as células T *natural killer* (NK) não produzem IL-2 e fator transformador de crescimento (TGF) suficientes para induzirem as células T CD₄⁺ reguladoras e CD₈⁺ inibidoras, que seriam as responsáveis por interromper esse processo. Essa ativação resulta na liberação de citocinas, quimiocinas, peptídeos vasoativos e enzimas proteolíticas (Fig. 26.3).

A estratégia terapêutica dessa entidade pode ser direcionada para o envolvimento de órgãos específicos:

- *Envolvimento cutâneo*: uso tópico de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e tacrolimo.
- *Envolvimento musculoesquelético, febre e serosite leve*: AINE. Antimaláricos também atuam no envolvimento musculoesquelético, além de prevenir a evolução mais grave do envolvimento renal ou do sistema nervoso central.
- *Envolvimento do sistema nervoso central e/ou renal*: glicocorticoides isolados ou em associação com outros imunossupressores (metotrexato, ciclofosfamida, micofenolato mofetila, azatioprina ou rituximabe).
- *Envolvimento sistêmico grave*: idem ao anterior.

Artrite reumatoide

Artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica e de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva à deformidade e à destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem.

O evento índice da AR é o processo inflamatório da membrana sinovial, com infiltrado de linfócitos e macrófagos caracterizando sinovite reumatoide, sem que se saiba o que realmente ativa essa resposta inflamatória inicial. A célula de infiltração dominante é o linfócito T, com predomínio dos linfócitos T CD₄⁺ sobre T CD₈⁺. Ocorre, também, infiltração de número variável de células B e de plasmócitos produtores de anticorpos.

A produção de citocinas pró-inflamatórias tem papel muito importante na iniciação, na amplificação e na perpetuação da inflamação crônica na membrana sinovial. A resposta T auxiliar do tipo 1 gera a produção de interferon- γ , que estimula a liberação de TNF- α , IL-1 β e metaloproteínases pelos macrófagos e fibroblastos sinoviais.

Junto à produção de moléculas efetoras, que perpetuam o processo inflamatório, são produzidos fatores locais que tendem a lentificar a inflamação (inibidores específicos da função das citocinas – TGF- β), inibidor de muitos aspectos da sinovite reumatoide –; ativação e proliferação

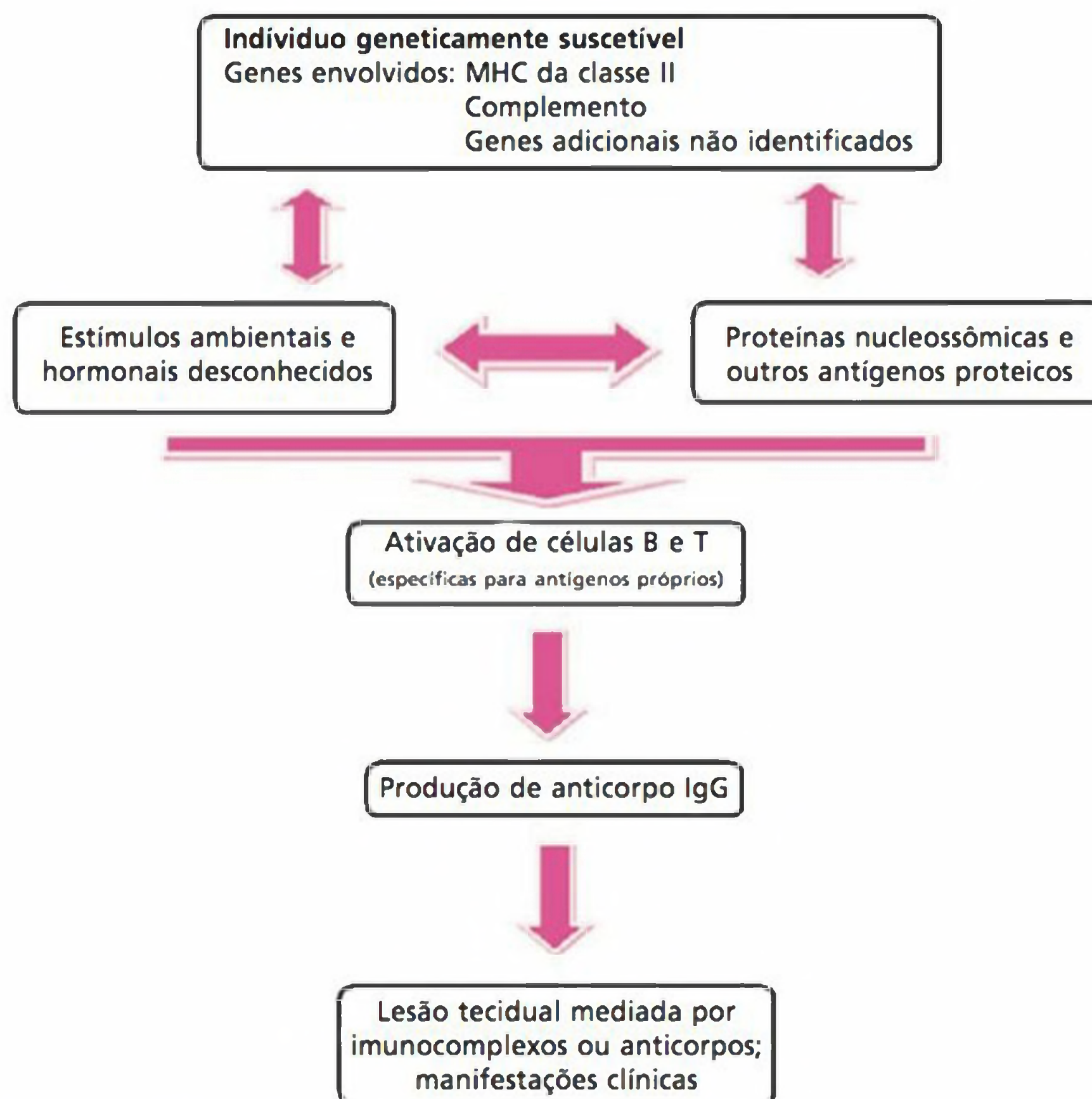


Figura 26.3 – Modelo de patogêses do LES. Adaptado de Kumar et al.⁵.

das células T; diferenciação das células B e migração de células para o local inflamatório). Esses achados sugerem que a propagação da AR seja um evento mediado imunologicamente. São evidências disso: predomínio de células T CD₄⁺ na sinóvia; aumento dos receptores da IL-2 solúvel – um produto das células T ativadas no sangue e no líquido sinovial de paciente com AR ativa; melhora da doença por remoção das células T ou supressão de sua proliferação ou função.

Dentro da sinóvia reumatoide, as células T CD₄⁺ vão -se diferenciar, em sua grande maioria, das células efetoras semelhantes à TH₁ (produzindo citocina pró-inflamatória, interferon- γ), e parecem não ter capacidade de diferenciar-se de células efetoras semelhantes à TH₂ (produtoras da citocina anti-inflamatória IL-4). O resultado é a ativação dos macrófagos, com consequente liberação de IL-1, TNF- α , bem como aumento da expressão das moléculas de HLA.

Sobrepondo-se à inflamação crônica do tecido sinovial, há um processo inflamatório agudo no líquido sinovial que se apresenta como exsudato. Há aumento da migração de polimorfonucleares (PMN) para o local, sendo acompanhado de mediadores vasoativos que infiltram a sinóvia

reumatoide, como a histamina, produzida pelos mastócitos, o que pode facilitar ainda mais a exsudação de células inflamatórias para o local. Os PMN fagocitam complexos imunes, gerando metabólitos de oxigênio reativo e outros mediadores inflamatórios, fazendo acréscimos ao ambiente inflamatório.

O *pannus* formado na AR é um tecido de granulação vascular composto de fibroblastos em proliferação, pequenos vasos sanguíneos e um número variável de células mononucleares, produzindo uma grande quantidade de enzimas degradantes que podem facilitar a lesão tecidual. IL-1 e TNF- α estimulam as células do *pannus* a produzir collagenases e outras proteases neutras e ativam condrócitos *in situ*, levando à produção de enzimas proteolíticas (que podem degradar a cartilagem localmente e inibir a síntese de moléculas da matriz). A citocina mais importante nessa doença é o TNF- α , por seu papel de destaque na ativação dos osteoclastos, com consequente erosão da articulação.

As manifestações sistêmicas da AR serão decorrentes da liberação de moléculas efetoras inflamatórias a partir da sinóvia, principalmente IL-1, TNF- α e IL-6.

O tratamento da artrite reumatoide baseia-se no uso das seguintes classes:

- *AINE*: não modificador da evolução da doença.
- Drogas modificadoras de doença não biológicas (antimaláricos, metotrexato, sulfassalazina e leflunomida) ou uso de glicocorticoides.
- *Drogas anticitocinas*: inibidores do TNF- α , antirreceptores para IL-1, IL-6 e TNF- α ; para pacientes com formas graves e não respondedores (rituximabe, infliximabe e etanercepte, entre outros), drogas modificadoras de doença biológicas.

Esclerose sistêmica

Esclerose sistêmica é uma doença crônica, de etiologia desconhecida, que se caracteriza por acúmulo anormal de tecido fibroso na pele e em múltiplos órgãos.

É provável que a combinação de respostas imunes anormais e lesões vasculares resulte em acúmulo local de fatores de crescimento que atuem nos fibroblastos e estimulem a produção de colágeno, ocasionando fibrose excessiva.

Existem três aspectos importantes na esclerose sistêmica: (1) vasculopatia; (2) imunidades celular e humoral e (3) fibroses vascular e visceral progressivas em múltiplos órgãos. Nos tecidos afetados, as células T CD₄⁺ geradas em resposta a um antígeno não identificado se acumulam e, juntamente com outras células inflamatórias, liberam uma diversidade de mediadores, como histamina, heparina, IL-1, IL-2, IL-13, TNF, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e TGF- β . Muitos desses mediadores têm o poder de estimular a transcrição de genes que codificam colágeno e outras proteínas da matriz extracelular (por exemplo, fibronectina) nos fibroblastos.

O sistema vascular encontra-se comprometido na esclerose sistêmica, o que gera consequências clínicas importantes. A lesão endotelial é decorrente de produção descontrolada de vasodilatadores (NO e prostaciclina) e vasoconstritores (endotelina-1) derivadas do endotélio, assim como, em maior expressão, da ICAM-1 e outras moléculas de adesão da superfície. Os microvasos têm aumento em sua permeabilidade, com consequente elevação da diapedese transendotelial dos leucócitos, além da ativação das cascatas de coagulação e fibrinolítica, bem como agregação de plaquetas. Há proliferação de células da íntima semelhantes às células musculares lisas, a membrana basal é espessada e reduplicada, com desenvolvimento de fibrose nas camadas adventícias. A vasculopatia afeta capilares, arteríolas e os grandes vasos de todo o corpo, resultando em oxigenação tecidual insuficiente decorrente da redução do fluxo sanguíneo. A área de lesão endotelial favorece a agregação das plaquetas e

a liberação de grânulos plaquetários, como o tromboxano (potente vasoconstritor), e do PDGF.

Na patogênese da esclerose sistêmica, existem dois componentes importantes. São eles: (1) componente humoral – destaque para anticorpos que são específicos para a doença, como o anticentrômero para a forma limitada e o anti-Scl-70 (antitopoisomerase I) para a forma difusa da esclerose sistêmica; (2) componente celular – destacam-se os linfócitos T *helper* no sangue, na pele e no pulmão de pacientes com esclerose sistêmica. A IL-2 e seu receptor, IL-4, IL-6 e IL-8 são encontrados em maior quantidade no soro de pacientes com esclerose sistêmica. A IL-2 ativa as células NK, que podem causar lesão endotelial. Os macrófagos alveolares de pacientes com esclerose sistêmica fabricam grandes quantidades de fibronectina e TGF- β , PDGF, TNF, IL-1, IL-6, proteases e outros mediadores que podem contribuir para progressão da doença. O TGF- β é o indutor mais potente de síntese de colágeno e de fibronectina pelos fibroblastos. Mastócitos também são encontrados em grande número na derme de pacientes com esclerose sistêmica, onde liberam substâncias derivadas dos grânulos, como a histamina, que age estimulando os fibroblastos a proliferarem e a sintetizarem matriz extracelular, o que provoca retração do endotélio.

Existe um modelo experimental de doença autoimune esclerose sistêmica-*like*. Com a exposição de coelhos ao colágeno V (potente molécula imunogênica), células T são ativadas, liberam citocinas e geram dano endotelial, produção de anticorpos e fibrose de vários órgãos, semelhante à doença humana esclerose sistêmica. Além disso, o tratamento desses animais com a tolerância nasal, utilizando o colágeno V, promoveu regressão do remodelamento da pele.

O tratamento variará conforme o órgão afetado. Podem-se citar, dentre os chamados imunomoduladores, o uso de talidomida, AINE, glicocorticoides, azatioprina e ciclofosfamida.

Vasculites

São um processo clínico patológico caracterizado por inflamação e lesão dos vasos sanguíneos. O lúmen do vaso, em geral, é comprometido, o que está associado à isquemia dos tecidos supridos por ele. Provavelmente vários fatores estão envolvidos na expressão final dessas síndromes, incluindo predisposição genética, exposições ambientais e mecanismos reguladores associados à resposta imune.

O mecanismo patogênico mais aceito é a deposição de complexos imunes nas paredes vasculares, embora o fator gerador desses complexos não tenha sido claramente estabelecido na maioria dos componentes desse grupo de afecções. O modelo de lesão sugere que haja excesso de

antígeno e isso leve à formação de complexos antígeno-anticorpos que serão depositados nas paredes vasculares. Mecanismos desencadeados pela IgE levarão à ativação de mastócitos e plaquetas, com liberação de histamina, bradicinina e leucotrienos, além de promover o aumento da permeabilidade vascular. Os complexos depositados ativam o sistema complemento, particularmente C5_a, que é fortemente quimiotático para neutrófilos. Tal como na artrite reumatoide, os PMN vão se infiltrar na parede vascular, fazer fagocitose desses complexos imunes e liberar suas enzimas intracitoplasmáticas (proteolíticas), danificando a parede do vaso. O resultado é o comprometimento do lúmen vascular, com consequente alteração isquêmica nos tecidos supridos pelo vaso acometido (Quadro 26.4).

Alta porcentagem de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA) está presente em pacientes com determinadas vasculites. Os ANCA são anticorpos direcionados contra certas proteínas nos grânulos citoplasmáticos de neutrófilos e monócitos. Os ANCA podem ser: (1) ANCA citoplasmático (ANCA-c) – tem a proteinase-3 e é o principal antígeno desse autoanticorpo; (2) ANCA perinuclear (ANCA-p) – seu alvo principal é a mieloperoxidase, podendo ainda ter outros alvos como a elastase, a catepsina G, a lactoferrina, a lisozima e a proteína bactericida aumentadora de permeabilidade.

Podemos citar também a hipersensibilidade retardada e a lesão imunológica mediada por células como outros mecanismos envolvidos na lesão endotelial. A ativação das

células endoteliais vasculares por citocinas, como o interferon- γ , pode fazê-las expressar moléculas HLA classe II, permitindo sua participação em reações imunológicas como a interação com linfócitos T CD₄⁺, onde elas atuam de forma parecida aos macrófagos, apresentando um antígeno. Células endoteliais ainda podem secretar IL-1, que pode ativar linfócitos T, dando início ou propagando processos imunológicos *in situ* no interior do vaso. IL-1 e TNF- α induzem a molécula de adesão leucócito-endotelial-1 e a VCAM-1, responsáveis por ampliar a adesão dos leucócitos às células endoteliais na parede do vaso sanguíneo.

Seu tratamento dependerá se a vasculite é de hipersensibilidade ou sistêmica.

A primeira poderá se beneficiar do uso de AINE, dapsona e anti-histamínicos associados ou não à pentoxifilina. Em casos mais graves e nas formas sistêmicas, utilizam-se glicocorticoides e/ou drogas anticitotóxicas (azatioprina, metotrexato ou ciclofosfamida).

REFERÊNCIAS

1. GARCIA, V. D.; FILHO, M. A.; NEUMANN, J. et al. *Transplante de Órgãos e Tecidos*. 2. ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006.
2. ROITT, I. V.; DELVIS, P. J. *Roitt – Fundamentos da Imunologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
3. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil – *Tratado de Medicina Interna*. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
4. BRADLEY, E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch. Surg.*, v. 128, p. 586-590, 1993.
5. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. *Robbins & Cotran: fundamentos de patologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
6. FAUCI, A. S. *Harrison – Medicina Interna*. 17. ed., v. 2. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2008.

LEITURA COMPLEMENTAR

- BARRETTO, A. C. P.; RAMIRES, J. A. F. Insuficiência cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 71, p. 635-642, 1998.
- BENSEN, W. G.; BENSEN, W.; ADACHI, J. D. et al. Remodelling the pyramid: the therapeutic target of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, v. 17, p. 987-989, 1990.
- BONATTI, H.; CALLAND, J. F. Trauma. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, v. 26, p. 625-648, 2008.
- COSTA, O. L.; ZAGO-GOMES, M. P.; GONÇALVES, C. S. Pancreatite aguda grave: resultados do tratamento cirúrgico em 68 pacientes. *Rev. Col. Bras. Cir.*, v. 31, p. 112-116, 2004.
- HADDEN, J. W. Thymic endocrinology. *Ann. NY Acad. Sci.*, v. 840, p. 352-358, 1998.
- HEATH, W. R.; CARBONE, F. R. Dendritic cell subsets in primary and secondary T cell responses at body surfaces. *Nat. Immunol.*, v. 10, p. 1237-1244, 2009.

Quadro 26.4 – Mecanismos de lesão vascular nas síndromes de vasculite

- Formação/deposição de complexos imunes patogênicos:
 - Púrpura de Henoch-Schönlein
 - Vasculite associada a doenças vasculares do colágeno
 - Doença do soro e síndromes de vasculite cutânea
 - Crioglobulinemia mista essencial associada à hepatite C
 - Poliarterite nodosa associada à hepatite B
- Produção de anticorpos anticiplasma de neutrófilos:
 - Granulomatose de Wegener
 - Síndrome de Churg-Strauss
 - Poliangite microscópica
- Respostas patôgenicas de linfócitos T e formação de granulomas:
 - Arterite de células gigantes
 - Arterite de Takayasu
 - Granulomatose de Wegener
 - Síndrome de Churg-Strauss

Adaptado de Fauci et al.⁶.

- HOTCHKISS, R. S.; OPAL, S. Immunotherapy for sepsis – a new approach against an ancient foe. *N. Engl. J. Med.*, v. 363, p. 87-89, 2010.
- JÓNSDÓTTIR, T.; GUNNARSSON, I.; RISSELADA, A. et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 67, p. 330-334, 2008.
- LEBIEN, T. W.; TEDDER, T. F. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, v. 112, p. 1570-1580, 2008.
- LEE, W. E.; SLUTSKY, A. S. Sepsis and endothelial permeability. *N. Engl. J. Med.*, v. 363, p. 689-691, 2010.
- MAGALHÃES, M. B.; DONADI, E. A.; LOUZADA, JR. P. Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico: abordagem diagnóstica e terapêutica na sala de urgência. *Medicina*. Ribeirão Preto, Simpósio: Urgências e Emergências Imunológicas, v. 36, p. 409-417, 2003.
- MEIER-KRIESCHE, H. U.; LI, S.; GRÜESSNER, R. W. et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am. J. Transplant.*, v. 6, p. 1111-1131, 2006.
- MESQUITA, E. T.; SÓCRATES, J.; RASSI, S. et al. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 82, p. 494-500, 2004.
- MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. *Janeway's Immunology*. 7. ed. New York: Garland Science, 2008.
- NG, K. P.; CAMBRIDGE, G.; LEANDRO, M. J. et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 66, p. 1259-1262, 2007.
- NO AUTHORS LISTED. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, v. 20, p. 864-874, 1992.
- ORKIN, S. H.; ZON, L. I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*, v. 132, p. 631-644, 2008.
- PINSKY, M. R.; MATUSCHAK, G. M. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit. Care Clin.*, v. 5, p. 199-220, 1989.
- RUSSELL, J. A. Management of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, v. 355, p. 1699-1713, 2006.
- SFIKAKIS, P. P.; BOLETIS, J. N.; TSOKOS, G. C. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr. Opin. Rheumatol.*, v. 17, p. 511-512, 2005.
- SHARPE, A. H. Mechanisms of costimulation. *Immunol. Rev.*, v. 229, p. 5-11, 2009.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Lúpus eritematoso sistêmico: acometimento cutâneo/articular. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 52, p. 384-386, 2006.
- SPRUNG, C. L.; ANNANE, D.; KEH, D. et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.*, v. 358, p. 111-124, 2008.
- TOUSSAINT, S.; GERLACH, H. Activated protein C for sepsis. *N. Engl. J. Med.*, v. 361, p. 2646-2652, 2009.
- VAN Vollenhoven, R. F. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 66, p. 849-851, 2007.
- VELDHOEN, M. The role of T helper subsets in autoimmunity and allergy. *Curr. Opin. Immunol.*, v. 21, p. 606-611, 2009.
- VINCENT, J. L.; ANGUS, D. C.; ARTIGAS, A. et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the ProWess trial. *Crit. Care Med.*, v. 31, p. 834-840, 2003.

Drogas Imunossupressoras

Eduardo da Cunha Henrique ♦ Gustavo Waldolato Silva ♦ Hector Yuri de Souza Ferreira ♦ Jorge Wilson Andrade Brum ♦ Roniere Souza e Silva

INTRODUÇÃO

As drogas imunossupressoras são comumente utilizadas na terapia de doenças autoimunes, após a realização de transplantes e quando o organismo sofre sérias agressões

sistêmicas. Seu objetivo é suprimir respostas autoimunes contra unidades não infecciosas reconhecidas como “estranhas” pelas células de defesa do organismo e impedir as consequências lesivas da resposta imunológica exacerbada.

Para alcançar esse objetivo, os fármacos utilizados podem atuar, conforme detalhado no capítulo anterior, principalmente por meio da inativação dos linfócitos T. Além disso, podem impedir a agregação das células de defesa, a ação em órgão-alvo ou podem evitar a atuação dos mediadores químicos e, conseqüentemente, a sinalização celular. No entanto, além desse efeito terapêutico, tais medicamentos podem ser responsáveis não só por aumentar a suscetibilidade a outras infecções e a toxicidade não imune em órgãos e sistemas, mas também por induzir a proliferação de linhagens celulares malignas, visto que o princípio ativo dos fármacos atua na inativação indiscriminada dos linfócitos T. Sendo assim, os pacientes submetidos a essa terapêutica devem ser monitorizados minuciosamente.

Em relação aos transplantes, deve-se conceituar que esses fármacos podem atuar no estabelecimento da imunossupressão peritransplante por meio de terapia de indução e na manutenção do estado de imunossupressão para profilaxia de rejeição aguda e crônica. Além disso, existem opções terapêuticas específicas para manejo dos episódios de rejeição aguda.

Neste capítulo, serão abordados os principais medicamentos da terapêutica imunossupressora. As classes mais utilizadas hoje são inibidores da calcineurina, glicocorticoides e agentes antiproliferativos/antimetabólicos. Deve-se acrescentar que também será dada destaque à terapia farmacológica com o uso de anticorpos. Cabe ao intensivista dominar amplamente a farmacocinética e a farmacodinâmica de cada droga, já que apresentam uma gama considerável de efeitos colaterais. A utilização do medicamento pode ser limitada de acordo com cada situação clínica.

Sendo assim, pode-se concluir que o conhecimento dos mecanismos imunossupressores é indispensável não só para prevenir e tratar os processos de rejeição tecidual, mas também para evitar respostas de hipersensibilidade. Deve-se, então, buscar inibir, de modo controlado, a ativação dos linfócitos T e, conseqüentemente, toda a sua cascata de atuações celular e humoral.

A maioria das drogas imunossupressoras baseia sua atuação na inativação da síntese ou da ação das citocinas, no interferon do tipo I, na inibição tanto da expressão dos genes que codificam esses mediadores químicos quanto da produção de purinas (fundamentais na manutenção da função dos linfócitos) e no bloqueio das moléculas presentes na superfície dos linfócitos.

Será iniciado, a seguir, o estudo das drogas mais utilizadas em ambiente de terapia intensiva. Por questões didáticas, cada medicamento será descrito nos seguintes tópicos: *Indicações Clínicas*, *Mecanismo de Ação*, *Farmacocinética*, *Dose*, *Interações Farmacológicas* e *Observações aos Intensivistas*.

INIBIDORES DA CALCINEURINA

A ciclosporina e o tacrolimo são os inibidores da calcineurina que apresentam mecanismos semelhantes, apesar de serem estruturalmente distintos. Esses fármacos interferem na via de produção de citocinas, principalmente na interleucina-2 (IL-2).

Ciclosporina

Polipeptídeo lipossolúvel produzido pelos fungos da espécie *Beauveria nivea*.

Indicações clínicas

Profilaxia da rejeição de transplantes renal, hepático e cardíaco, utilizada concomitantemente com azatioprina e/ou corticosteroides. Além disso, há outras doenças de caráter autoimune em que a ciclosporina (CSA) atua: psoríase, uveíte, *diabetes mellitus* tipo 1 de início recente, glomerulopatias e artrite reumatoide (AR).

Mecanismo de ação

Inibe a transdução de sinais iniciada pelo antígeno que atuaria na diferenciação dos linfócitos T. Isso ocorre por meio da não expressão de linfocinas e das proteínas antiapoptose. Ela forma um complexo com a ciclofilina (proteína receptora citoplasmática-imunofilina) e liga-se à calcineurina, inibindo a desfosforilação do componente citosólico do fator de transcrição nuclear de células T ativadas (NFAT, *nuclear factor of activated T cells*). Pela desfosforilação do NFAT, ele é transferido ao núcleo para formar complexos como os componentes necessários à ativação dos linfócitos T. Depois da interação física com o complexo ciclosporina/ciclofilina, a calcineurina fosfatase fica inibida, o que impede a desfosforilação do NFAT, não entrando no núcleo. Assim, a transcrição genética não é ativada e o linfócito T não consegue responder à estimulação antigênica específica (Fig. 26.4).

Farmacocinética

A CSA pode ser administrada por via intravenosa (IV), diluída em cloreto de sódio a 0,9% ou soro glicosado a 5%, ou oral, cápsulas gelatinosas moles – biodisponibilidade de 20 a 50%. As concentrações sanguíneas máximas após a administração oral variam de 1,5 a 2h, sendo retardada ao ser administrada concomitantemente com alimentos. Depois da administração IV, o volume de distribuição varia de 3 a 5L/kg nos receptores de transplantes

Quadro 26.5 – Drogas imunossupressoras

Inibidores do metabolismo CSA, TAC, SIR	Indutores do metabolismo CSA, TAC, SIR	Nefrotoxicidade aditiva CSA, TAC, SIR
Verapamil	Rifampicina	Aminoglicosídeos
Diltiazem	Fenobarbital	Salicilatos
Fluconazol	Fenitoína	Anti-
Itraconazol	Carbamazepina	inflamatórios
Cetoconazol	Hipérico	não esteroidais
Voriconazol	Bosentana	Anfotericina B
Eritromicina	Modenafila	
Azitromicina		
Claritromicina		
Fluvoxamina		
Nefazodona		
Suco de toranja		
Inibidores da protease		

Adaptado de Irwin e Rippe².

resistência vascular renal e da maior retenção de sódio. Em doentes sem antecedentes de hipertensão arterial, que a desenvolveram de modo persistente durante a terapia, o tratamento com a CSA deve ser descontinuado.

Além disso, é necessário estar atento ao fator diabetogênico do uso simultâneo de inibidores da calcineurina e glicocorticoides. Atenção especial deve ser dada aos pacientes obesos, aos receptores negros ou hispânicos e aos indivíduos com história familiar de diabetes tipo 2 ou obesidade, pois se sabe que esse grupo possui, particularmente, maior risco de sofrer complicações. Nos pacientes com disfunção hepática, as doses devem ser ajustadas.

Por outro lado, não é necessário qualquer ajuste nos pacientes em diálise ou com insuficiência renal. Em relação à função renal, observa-se aumento da creatinina (> 50%) em até 16% dos pacientes. Há risco de nefropatia induzida por esse fármaco em 10 a 38% dos usuários. Cuidado especial diz respeito ao seu potencial pró-oncogênico: linfoma e outros tumores – com aumento de risco dependente da duração/intensidade e uso concomitante com outros imunossupressores.

Como visto, a CSA é uma droga que apresenta faixa terapêutica estreita, grande variação farmacocinética entre pacientes e elevado potencial de interação com outras drogas. Por isso, o paciente sempre deve ser monitorizado nos parâmetros de pressão arterial e creatinina sérica após as mudanças de dosagem de CSA, modificação ou supressão de outros medicamentos. Em pacientes transplantados, monitorizam-se níveis mínimos de CSA, eletrólitos, funções renal e hepática, pressão arterial, além do perfil lipídico.

Tacrolimo

É um antibiótico macrolídeo produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis*.

Indicações clínicas

Assim como a CSA, o tacrolimo (TAC) é indicado para a profilaxia da rejeição de transplantes de órgãos sólidos e também como tratamento de resgate para pacientes com episódios de rejeição.

Mecanismo de ação

Semelhante à CSA, ao inibir a ativação das células T e por bloquear a ação da calcineurina, o TAC liga-se a uma proteína intracelular (proteína-12) de ligação do FK506 (FKBP-12), imunofilina estruturalmente relacionada à ciclofilina.

Consequentemente, forma-se um complexo entre tacrolimus-FKBP-12, Ca^{2+} -calmodulina e calcineurina. Com isso, há inibição da atividade da fosfatase de calcineurina. Essa inibição impede a desfosforilação e a translocação nuclear do NFAT e inibe a ativação das células T, como ilustrado na Figura 26.4. Assim, embora os receptores intracelulares sejam diferentes, a CSA e o TAC têm como alvo a mesma via metabólica para produzirem imunossupressão.

Farmacocinética

Disponível para administração oral, nas formas de cápsulas (0,5 e 5mg) e solução estéril para injeção (5mg/mL). A absorção gastrointestinal é incompleta e variável. Os alimentos reduzem a taxa e a extensão da absorção. A biodisponibilidade da droga é baixa, em média de 25%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 0,5 a 1h. A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas varia de 75 a 99%, sendo, principalmente, a albumina e a glicoproteína α_1 -ácida. A meia-vida do TAC é de cerca de 12h. A excreção em maior escala é a do fármaco original, e os seus metabólitos são nas fezes.

Dose

Varia entre os indivíduos por causa da sua farmacocinética, sendo utilizadas as doses individualizadas para obter maior sucesso terapêutico. Em geral, as concentrações desejadas variam de 200 a 400ng/mL, no período pós-operatório imediato, e de 100 a 200ng/mL, três meses depois do transplante. A dose inicial para o TAC injetável é de 0,03 a 0,05mg/kg/dia em infusão contínua. As doses orais iniciais variam de 0,15 a 0,2mg/kg/dia para adultos que receberam transplante de rim e 0,1 a 0,15mg/kg/dia para adultos com transplantes de fígado, em duas doses com intervalos de

12h. Essas doses devem atingir os níveis sanguíneos mínimos típicos na faixa de 5 a 15ng/mL. Apesar de serem drogas semelhantes, o TAC é 10 a 100 vezes mais potente que a CSA na inibição de respostas imunes.

Interações farmacológicas

Como esse fármaco é metabolizado principalmente pelo citocromo P450, isoenzima CYP3A, as interações descritas anteriormente para a CSA também se aplicam ao TAC, como visto no Quadro 26.5.

Observações aos intensivistas

Assim como a CSA, a administração de TAC acarreta nefrotoxicidade como efeito adverso, o que limita o seu uso. Por isso, é essencial a monitorização cuidadosa dos seus níveis sanguíneos e da função renal, especialmente se houver administração concomitante com outros fármacos nefrotóxicos. Em virtude desse sinergismo com a CSA, deve-se aguardar um intervalo mínimo de 24h para que haja troca no tratamento de CSA para TAC. Além disso, pode ocorrer neurotoxicidade, como tremor, cefaleia, distúrbios motores, convulsões, bem como queixas gastrointestinais, hiperpotassemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperglicemia e diabetes na administração do TAC. Semelhante a outros imunossupressores, há risco de desenvolvimento de tumores secundários e infecções oportunistas. Outro ponto importante refere-se ao TAC não afetar o ácido úrico ou o LDL-colesterol. Como parâmetro para monitorização, devem-se observar as funções renal e hepática, os eletrólitos séricos, em especial o potássio, a glicose e a pressão arterial, sendo esta medida três vezes por semana para as primeiras semanas.

Em seguida, diminuir gradualmente de frequência, com a estabilização do paciente. Sinais e sintomas de reações anafiláticas durante a infusão devem ser monitorizados, principalmente nos primeiros 30min.

Atenção: a avaliação eletrolítica é importante nos pacientes críticos (principalmente naqueles em risco de síndrome de realimentação). Edema e polisserosite (derrame pericárdico, ascite e derrame pleural) podem surgir com o tratamento e levar à realização de exames propedêuticos desnecessários.

ANTIMETABÓLICOS E ANTIPROLIFERATIVOS

Essa classe de fármacos constituiu um dos marcos da medicina nos anos 1960, com o uso da azatioprina nos

primeiros transplantes bem-sucedidos da História mundial associado à prednisona.

Azatioprina

É um antimetabólito da purina e um derivado da 6-mercaptopurina.

Indicações clínicas

É utilizada para imunossupressão, principalmente como adjuvante na prevenção da rejeição de transplantes, na AR, no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na doença inflamatória intestinal.

Mecanismo de ação

É metabolizada, gerando a 6-mercaptopurina, um análogo de purina que, por sua vez, gera metabólitos capazes de inibir a síntese *de novo* de purinas e, conseqüentemente, de DNA. Nucleotídeos sulfatados são incorporados ao DNA, impedindo a replicação e a proliferação celulares. Assim, a droga atua na reação imunológica dos tipos celular e humoral, já que inibe a proliferação clonal durante a fase de indução da resposta imunológica.

Farmacocinética

A azatioprina é bem absorvida por via oral e atinge o pico sérico em 1 a 2h após a administração. Sua meia-vida varia de 10 a 12min, sendo a da 6-mercaptopurina atingida entre 1 e 3h. Apesar de esses dados serem reprodutíveis, têm pouco valor clínico, já que o metabolismo da droga é muito extenso e são muitos metabólitos ativos. A remoção desses dois compostos ocorre por oxidação ou metilação no fígado e/ou eritrócitos.

Dose

Há equivalência entre a dose oral e a IV. É necessário transformar a administração, assim que possível, para oral.

- *Transplante renal:* dose única inicial de 3 a 5mg/kg/dia e dose de manutenção subsequente de 1 a 3mg/kg/dia.
- *Transplante cardíaco:* dose inicial e de manutenção de 1,5 a 2,5mg/kg/dia.
- *AR:* dose inicial de 1mg/kg/dia, administrado uma ou duas vezes ao dia por seis a oito semanas, com aumento de 0,5mg/kg/dia a cada quatro semanas, até que haja resposta clínica. A dose de manutenção

deve ser reduzida para 0,5mg/kg, a cada quatro semanas, até atingir dose mínima efetiva.

Interações farmacológicas

A principal interferência ocorre no uso concomitante de alopurinol, pois a metabolização da azatioprina é feita via xantina oxidase, enzima inibida pelo alopurinol, fármaco utilizado no tratamento de manutenção da gota.

Observações aos intensivistas

É importante salientar que o uso simultâneo do alopurinol e da azatioprina deve ser evitado ou a dose de alopurinol reduzida para cerca de 75%. Outro ponto importante é que a administração de agentes mielossupressores ou inibidores da enzima conversora de angiotensina pode agravar a pancitopenia. O metabólito 6-mercaptopurina possui a capacidade de suprimir a medula óssea, além de causar efeitos tóxicos, como náuseas, vômitos, erupções cutâneas e hepatotoxicidade de grau leve.

Assim, é de extrema importância a monitorização da contagem de leucócitos e plaquetas, principalmente naqueles pacientes que realizaram transplante renal, pois a leucopenia, nesse casos, pode atingir até 58% dos transplantados. A monitorização dos marcadores de lesão hepática também deve ser realizada, já que tanto as transaminases quanto a fosfatase alcalina poderão estar alteradas. Outros efeitos adversos importantes são o aumento da suscetibilidade às infecções virais, como varicela e herpes simples, pancreatite e a ocorrência de neoplasias.

Atenção: no caso de mielossupressão muito intensa (pancitopenia acentuada ou leucopenia grave), deve-se lembrar da possibilidade de o paciente ser portador da deficiência de metiltransferase tiopurina. Nessa situação, reajustar a dose da AZA ou trocá-la por outro fármaco.

Micofenolato de mofetila

É um derivado semissintético de um antibiótico fúngico, sendo um éster 2-morfolinoetilico do ácido micofenólico (MPA), seu metabólito ativo. O MPA de revestimento entérico (MPA-EC) ou micofenolato de sódio é um fármaco que foi lançado no mercado na tentativa de diminuir os efeitos gastrointestinais do micofenolato de mofetila (MMF) e que possui características muito semelhantes a ele, diferindo apenas em alguns parâmetros farmacocinéticos e de dosagem.

Indicações clínicas

É utilizado, principalmente, para a profilaxia da rejeição de transplantes renal, cardíaco, hepático, pulmonar e

pancreático. Nos últimos anos, sugeriu-se o uso, também, na nefrite lúpica, na psoríase e na *miastenia gravis*.

Mecanismo de ação

É convertido no organismo em ácido micofenólico, que restringe a proliferação de linfócitos T e B por inibição não competitiva e reversível da *inosina monofosfato desidrogenase*, enzima crucial na síntese *de novo* de purinas desses linfócitos. Essas células são extremamente dependentes dessa via para a proliferação celular, podendo as outras células gerar purina por outro mecanismo, o que faz o fármaco atuar de modo seletivo. O MPA também evita a glicosilação de moléculas de adesão envolvidas na ancoragem de linfócitos ao endotélio e, provavelmente, a infiltração neutrofílica.

Farmacocinética

É administrado via oral ou IV. Nessa última, deve-se proceder do mesmo modo como o dos medicamentos quimioterápicos, por acesso venoso central. É metabolizado totalmente em MPA pelas esterases plasmáticas logo após sua absorção. O fator de conversão IV para oral é de 1:1, já que a biodisponibilidade do fármaco é de quase 100%. O volume de distribuição é de aproximadamente 3,6L/kg. O MPA sofre glicuronidação no fígado em MPAG – glicuronídeo de ácido micofenólico (glicuronídeo fenólico), um derivado inativo. O metabólito ativo sofre recirculação hepática, o que pode ser evidenciado pelo segundo pico de concentração plasmática do ácido, 6 a 12h após sua administração. Possui, ainda, meia-vida média entre 16 e 18h. Cerca de 87% do fármaco é excretado na urina na forma de MPAG.

Dose

Pode ser usado IV por até 14 dias, sendo necessária a administração oral assim que possível.

- **Transplante renal:** 1g de MMF, duas vezes ao dia, por via oral ou IV; MPA-EC: 720mg, duas vezes ao dia, apenas oral.
- **Transplante cardíaco:** MMF – 1,5g, duas vezes ao dia, por via oral ou IV.
- **Transplante hepático:** MMF – 1,5g, duas vezes ao dia, se via oral, ou 1g, duas vezes ao dia, se via IV.

Interações farmacológicas

A CSA e o TAC possuem comportamentos opostos em relação à interação medicamentosa com o MPA. A primeira diminui a concentração sérica dos metabólitos

ativos do ácido micofenólico. O último bloqueia a conversão do MPA em MPAG, o que aumenta a concentração do ácido, podendo agravar a toxicidade gastrointestinal. O tratamento concomitante com antiácidos compostos de hidróxido de alumínio ou potássio diminui a absorção do MMF. Deve-se evitar a administração simultânea com colestiramina, pois ocorre diminuição da concentração sérica decorrente da diminuição da circulação entero-hepática. Os agentes antivirais aciclovir e ganciclovir competem pela secreção tubular com o MPA, determinando maior concentração deste no sangue.

Observações aos intensivistas

Nos pacientes transplantados, o MMF é utilizado geralmente com glicocorticoides e um inibidor da calcineurina, mas não com a azatioprina. O aparecimento dos efeitos tóxicos está extremamente ligado à dose total diária, visto que pacientes que recebem 2g/dia são bem menos suscetíveis do que aqueles que recebem 3g/dia. Os principais efeitos adversos são basicamente gastrointestinais, como diarreia, vômito, dor abdominal, constipação e anorexia, e hematológicos, como leucopenia, anemia e trombocitopenia. O fracionamento da dose diária total, de duas para quatro, mostrou-se eficaz na redução dos efeitos gastrointestinais. Entretanto, a redução da dose deve ser pensada para aqueles pacientes refratários ao fracionamento e também para os que evoluem com problemas hematológicos ou sépticos por infecções oportunistas.

Na comparação com a AZA, o MMF dobrou a incidência de diarreia e sepse, principalmente por citomegalovírus. Entretanto, os primeiros estudos clínicos demonstraram superioridade do MMF no que se refere à redução dos episódios de rejeição aguda pós-transplante. A combinação de TAC com MMF é associada a infecções virais devastadoras, como a nefrite por polioma. Assim, faz-se necessária a monitorização clínica do paciente e também dos níveis terapêuticos do fármaco, sendo recomendados níveis mínimos entre 1 e 3,5 µg/mL.

INIBIDORES DA PROTEÍNA-ALVO DA RAPAMICINA EM MAMÍFEROS

Sirolimo (SIR)/everolimo

É uma lactona macrocíclica produzida pelo *Streptomyces hygroscopicus*. Os dois fármacos são denominados inibidores da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos

(mTOR), entretanto o everolimo foi lançado mais recentemente no mercado e apresenta pequenas diferenças no padrão farmacocinético.

Indicações clínicas

Profilaxia da rejeição aguda de transplante de órgãos, principalmente o renal. Uso geralmente associado com inibidor da calcineurina, glicocorticoides e/ou MMF.

Mecanismo de ação

O fármaco liga-se a um tipo de imunofilina (FKBP-12), assim como os inibidores da calcineurina. O complexo formado inibe uma proteinocinase denominada mTOR. Essa enzima é fundamental na progressão do ciclo celular da fase G1 para S nos linfócitos T, inibindo a sua proliferação. Entretanto, o SIR parece ser inibidor da proliferação de outros tipos celulares, incluindo células musculares lisas, fazendo que seu uso possa ser aplicado na prevenção da nefropatia crônica do enxerto renal.

Farmacocinética

Administração oral com absorção rápida. Sua biodisponibilidade é de cerca de 15% e o pico sérico varia entre 1 e 2h. A absorção é alterada pela alimentação, devendo existir uniformidade na administração do fármaco, com ou sem alimentos, para evitar variação do efeito imunossupressor. A meia-vida é de 60h, sendo o fármaco amplamente distribuído pelos tecidos. Sua metabolização ocorre, em maior parte, pelo citocromo P450, o que gera muitos metabólitos ativos. O fármaco é excretado, em sua maioria, nas fezes. Como dito anteriormente, o everolimo possui meia-vida mais curta e, consequentemente, pico sérico mais rápido.

Dose (sirolimo)

Nos transplantes renal e cardíaco, a dose inicial é de 6mg/dia e a de manutenção, de 2mg/dia.

Dose (everolimo)

No transplante renal, o uso oral inicial é de 0,75mg, duas vezes ao dia. A modificação da dose deve ser realizada no quarto ou quinto dia de intervalo entre o último ajuste, com base na resposta clínica e na tolerância.

No transplante cardíaco, o uso oral inicial é de 0,75 a 1,5mg, duas vezes ao dia.

Interações farmacológicas

A maioria dos fármacos que interferem na metabolização dos inibidores da calcineurina atua de modo semelhante às mTOR, pois essas duas classes de fármacos dependem das enzimas do citocromo P450 para serem biotransformadas, como ilustrado no Quadro 26.5. Entretanto, a droga não bloqueia a produção de interleucinas pelas células T ativadas. Na verdade, o que ocorre é que o SIR inibe a proliferação dependente de IL-2 dos linfócitos T, ocupando o seu receptor.

Observações aos intensivistas

Os principais efeitos tóxicos não imunes do sirolimo e do everolimo incluem hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, que podem ser exacerbados com o uso de inibidores da calcineurina e esteroides. Assim, é necessário obter um perfil lipídico do paciente prévio ao transplante, para que, posteriormente, disponha-se de comparação mais fidedigna ao ajuste de dose nos casos mais graves. Isso deve ser feito mensalmente no pós-operatório, visto que o efeito hiperlipemiante máximo do fármaco parece ocorrer após 30 dias do transplante. Essa classe de fármacos também provoca trombocitopenia e leucopenia. Esse efeito tem relação direta com a dosagem, com o uso de outros agentes mielossupressores e geralmente ocorre no início da terapia. Entretanto, existe boa resposta clínica com a redução da dose.

Outro efeito colateral que merece destaque é a ocorrência de complicação na cicatrização da ferida, que pode ser minimizada com a introdução do medicamento no pós-operatório mais tardio. Deve-se pensar na interrupção do fármaco, também, naqueles pacientes que desenvolvem complicações pulmonares, como bronquiólite obliterante e pneumonia de organização hemorrágica.

Atenção: recomenda-se profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis carinii* e citomegalovírus.

Metotrexato

É um antagonista do ácido fólico, com ações citotóxica, imunossupressora e antirreumatoide.

Indicações clínicas

É usado no tratamento de AR, psoríase extensa, doença enxerto contra o hospedeiro no transplante de medula óssea, artrite psoriásica, LES, doença de Crohn, assim como no tratamento do câncer.

Mecanismo de ação

É um potente inibidor da di-hidrofolato redutase (DHFR), enzima responsável pela conversão do ácido fólico em tetra-hidrofolato, com efeito nas reações de biossíntese do timidilato e das purinas, que necessitam do folato para serem processados. Assim, atua na inibição da síntese de purinas e, conseqüentemente, de DNA. O efeito do fármaco ocorre, então, na fase S do ciclo celular.

Farmacocinética

Recomenda-se a via oral como administração inicial, considerando-se a via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) em caso de intolerância ou ineficácia. A absorção oral é parcial, entre 30% e 80%. A concentração de metotrexato (MTX) no líquido cefalorraquidiano atinge somente 3% das concentrações sistêmicas. A meia-vida plasmática é de 8h. O MTX e seus metabólitos são excretados via renal, com eliminação relativa à taxa de filtração glomerular.

Dose

Na AR, administram-se 7,5mg/semana inicialmente, com aumento até 20mg/semana, sempre dosando resposta clínica com efeito tóxico medicamentoso.

Na psoríase, administram-se 10 a 25mg/semana.

Interações farmacológicas

Os poliglutamatos, equivalentes ao MTX como os inibidores da DHFR, são retidos pela célula mais tempo do que o MTX, tornando-os importantes como fatores que determinam o tempo de atividade do MTX no organismo. O uso concomitante de sulfonamidas, salicilatos, clorafenicol e fenitoína pode modificar a porcentagem de ligação do MTX a proteínas plasmáticas, alterando assim seus efeitos tóxicos.

Observações aos intensivistas

Deve-se dar atenção especial à ocorrência de pneumonites aguda e crônica não infecciosas nos pacientes em tratamento de AR. Deve-se lembrar que o tratamento crônico com o MTX acarreta certa toxicidade, principalmente cirrose e fibrose hepática nos pacientes em tratamento de psoríase, mas não naqueles em tratamento da AR. Sendo assim, o uso de ácido fólico (poliglutamato) deve ser iniciado em todo paciente que receber dose maior que 5mg/semana. Em metanálise que incluiu 788 pacientes

com AR, sugeriu-se que a suplementação de ácido fólico reduz as toxicidades hepática e gastrointestinal do MTX, sem redução de sua eficácia. O uso do ácido fólico pode ser feito uma a duas vezes por semana, na dose de 10mg, preferencialmente nos dias subsequentes ao uso do MTX. O efeito do fármaco é percebido mais precocemente quando comparado a outras drogas modificadores de doença na AR, entretanto o paciente deve ser monitorizado cuidadosamente em razão do risco de discrasias sanguíneas e cirrose hepática. A elevação, em três dosagens consecutivas, das enzimas hepáticas acima de três vezes o valor limite justifica a suspensão de MTX.

Deve-se lembrar, ainda, que a baixa penetração do fármaco nas meninges torna-o ineficaz no combate às células neoplásicas do sistema nervoso central. Em uma revisão de Cochrane, evidenciou-se pouco ou nenhum benefício no tratamento de artrite idiopática juvenil e espondilite anquilosante com o uso de MTX.

A associação entre MTX, hidroxicloroquina (HCQ) e sulfassalazina (SSZ) obteve resultado melhor que a entre MTX-HCQ e MTX-SSZ no que diz respeito a alcançar o principal desfecho do American College of Rheumatology (ACR-20) em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, durante dois anos para tratamento de AR. Entretanto, essa combinação de fármacos antirreumáticos ainda carece de estudos maiores e com maior qualidade metodológica para avaliá-los, principalmente quanto à segurança do uso concomitante.

Atenção: É de suma importância o seguimento laboratorial do paciente em uso de MTX desde o início do tratamento, devendo o paciente realizar acompanhamento entre 4 e 12 semanas, com dosagem de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinina e hemograma.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides sintéticos são drogas habitualmente produzidas a partir do ácido cólico, obtido do gado bovino ou de sapogeninas esteroides, encontradas em plantas das famílias *Liliaceae* e *Dioscoreaceae*. São fármacos que apresentam amplo espectro de ação, utilizados em várias situações clínicas, em razão de seus amplos efeitos imunossupressivos e anti-inflamatórios. No entanto, apesar dos seus benefícios, são medicamentos que muitas vezes têm seu uso limitado em razão de numerosos efeitos adversos que provocam, como infecções oportunistas.

Indicações clínicas

Os glicocorticoides propiciam a inibição da resposta imunológica em doenças nas quais há alteração da resposta imune, como AR, lúpus eritematoso e vasculites;

alguns tipos de neoplasias malignas, como leucemia infantil, linfoma e mieloma múltiplo; em doenças de caráter alérgico grave: maturação pulmonar do feto; insuficiência adrenocortical aguda ou primária crônica; síndrome adrenogenital; doenças do colágeno; anemia hemolítica adquirida; anemia hipoplásica congênita; trombocitopenia secundária em adultos; doenças reumáticas; doenças oftálmicas; tratamento do choque; doenças respiratórias; estados edematosos e doenças gastrointestinais.

Na unidade de tratamento intensivo (UTI), os glicocorticoides são utilizados como primeira opção terapêutica nos transplantes renal, cardíaco e hepático, na crise aguda de asma, em distúrbios imunologicamente fulminantes, como glomerulonefrite rapidamente progressiva, na alveolite lúpica e nos pacientes com choque séptico refratário, dentro das primeiras 8h da sua instalação.

Mecanismo de ação

Bloqueiam todos os processos inflamatórios. Esses fármacos reduzem a permeabilidade do endotélio capilar. Logo, há diminuição do extravasamento de líquidos e proteínas dos capilares para o interstício, ou seja, evita-se o edema. Ao mesmo tempo, são responsáveis por impedir a marginação e a migração dos leucócitos polimorfonucleares para as proximidades da área lesada. Tal supressão pode durar até 12h após uma única dose da droga e consiste na etapa mais importante para evitar o processo inflamatório.

Os glicocorticoides evitam o início da cascata inflamatória, ao diminuírem a oferta de ácido araquidônico, proveniente dos fosfolípidios. Tais fármacos têm a capacidade de alterar o processo de fosforilação de proteínas. Esse bloqueio resulta na menor produção de prostaglandinas e leucotrienos, entre outros mediadores da resposta inflamatória (Fig. 26.5).

Além disso, atuam na redução da liberação de histamina pelos mastócitos e basófilos e na queda dos níveis de bradicinina. Sua ação antitumoral se faz mediante inibição do transporte de glicose, fosforilação e indução da morte celular em linfócitos imaturos.

Deve-se acrescentar que os glicocorticoides apresentam outra função importante: inibir a resposta imune. A resposta celular é mais afetada que a humoral. Essas drogas provocam atrofia de todo tecido linfóide e diminuição do número de linfócitos presente na corrente sanguínea. Ocorrerá, também, inibição da produção de interferon-γ pelos linfócitos T, logo o reconhecimento do antígeno pelo macrófago é prejudicado. Nota-se, do mesmo modo, menor produção da IL-2, cuja função é estimular a proliferação e a diferenciação de células T, NK e B.

Em relação à resposta humoral, não há interferência na produção global de anticorpos.

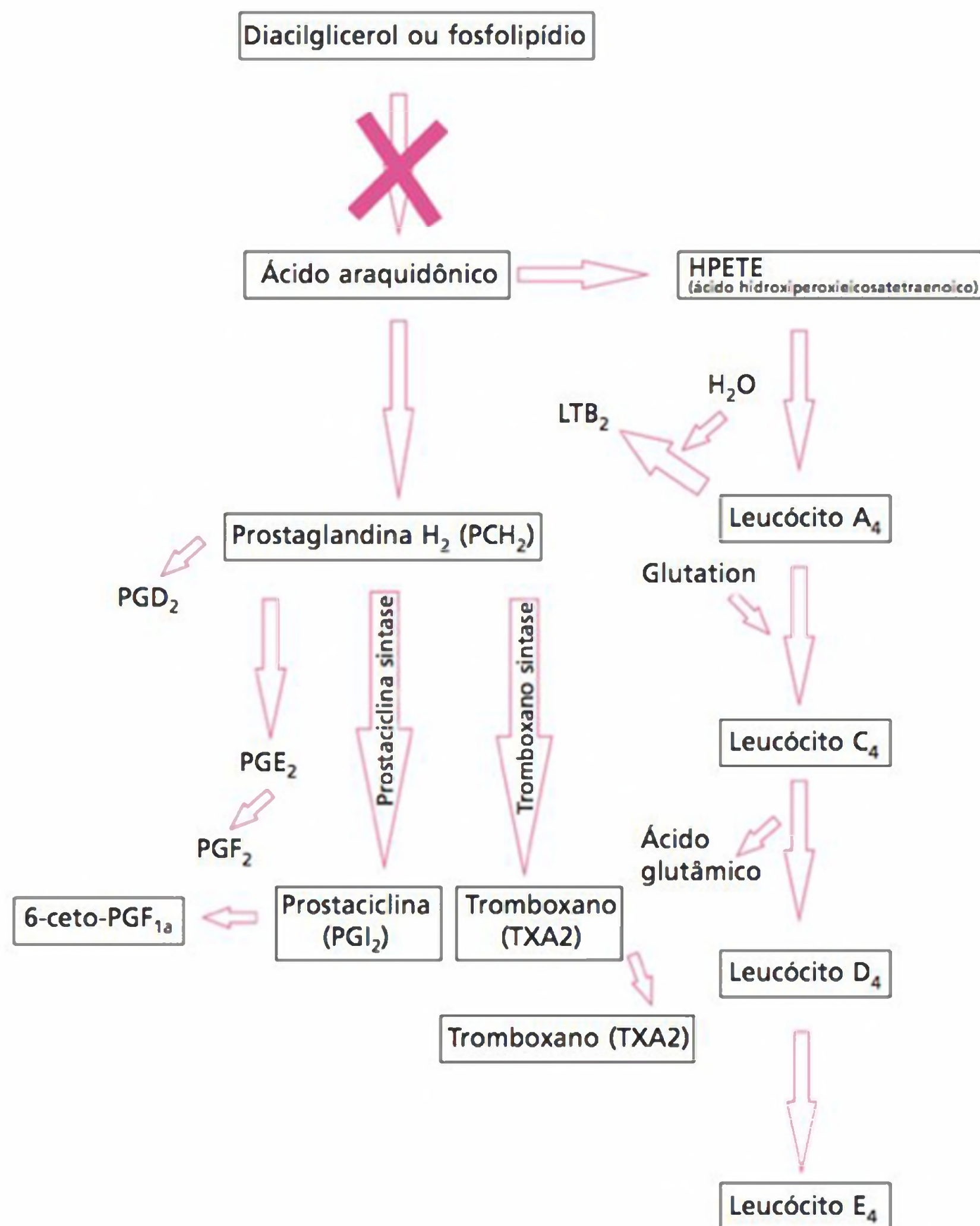


Figura 26.5 – Inibição da cascata de reações da formação de prostaglandinas e leucotrienos.

Dose

A dosagem e a via de administração dependem do distúrbio a ser tratado: se agudo ou crônico e se existe situação de emergência ou não. Contudo, princípios gerais devem ser obedecidos: administrações por longos períodos e dose devem ser determinadas por trabalhos científicos bem-desenhados, devendo seus efeitos ser monitorizados. É importante frisar que a retirada da droga deve ser gradual, para evitar a inibição do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.

Interações farmacológicas

As drogas que interagem com os glicocorticoides podem ser divididas entre aquelas que resultam em diminuição ou aumento da concentração de glicocorticoides (Quadro 26.6).

Observações aos intensivistas

O uso prolongado de corticosteroides propicia aumento da incidência de infecções secundárias e oportunistas, logo sua ação anti-inflamatória pode mascarar infecções aguda viral, bacteriana e fúngica.

Seu uso não deve substituir ou atrasar as terapias mais específicas, como antibióticos, em choque séptico, ou epinefrina e anti-histamínicos, em anafilaxia. Além disso, por possuírem efeitos sistêmicos, os glicocorticoides podem causar os efeitos colaterais mais variados. Dentre eles, têm-se síndrome de Cushing, insuficiência suprarrenal, convulsões, úlcera péptica, retardo do crescimento, osteoporose, tromboembolia e cicatrização retardada em feridas operatórias.

Atenção: potencializam o risco de cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico

Quadro 26.6 – Interações medicamentosas dos glicocorticoides		
Aumento da concentração de glicocorticoides	Diminuição da concentração dos glicocorticoides	Outros efeitos
<ul style="list-style-type: none">• Anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, difenilhidantoína e carbamazepina)• Rifampicina• Progesterona• Grandes doses de alumínio e magnésio	<ul style="list-style-type: none">• Estrogênio• Antibióticos• Antifúngicos (cetoconazol)	<ul style="list-style-type: none">• Aumentam a depuração renal dos salicilatos• Toxicidade em digitálicos e alguns arritmicos, decorrente do aumento da hiperglicemia• Aparecimento de arritmia tipo torsades de pointes em associação com fenoxil, lidoflazina, prenilamina e vincamina• Diminuição do efeito antineoplásico da aldesleucina• Diminuição do efeito terapêutico da vacina da BCG

e arritmias cardíacas, em particular fibrilação e *flutter* atriais. Outro fato a ser salientado é seu potencial para gerar aterosclerose acelerada nos usuários crônicos.

No choque séptico, seu uso deverá ser reservado somente a pacientes graves com choque refratário e até 8h do seu início. Não se devem postergar o início da antibioticoterapia e a coleta de material para cultura.

Considera-se eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal suprimido quando se utilizam doses de prednisona maiores do que 20mg/dia, por períodos superiores a três semanas, ou quando do surgimento de síndrome de Cushing clínica.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE GLICOCORTICOIDES UTILIZADOS EM TERAPIA INTENSIVA

Prednisona

Indicações clínicas

Na UTI, é utilizada, principalmente, como primeira escolha na manutenção terapêutica de transplantes, crises agudas de asma e distúrbios autoimunes.

Farmacocinética

Droga administrada, principalmente, pela via oral, possuindo absorção entre 50% e 90%. Já a meia-vida de eliminação é em torno de 1h. A biodisponibilidade da prednisona é menor quando comparada aos outros glicocorticoides, pois necessita ser convertida no fígado em prednisolona para possuir atividade farmacológica. É

importante destacar, também, que a prednisona, em relação aos outros glicocorticoides, possui taxa de eliminação mais rápida. Por fim, a dose de equivalência anti-inflamatória é de 5mg na forma de prednisolona, a qual é o metabólito ativo da prednisona.

Dose

- 1 a 2mg/kg/dia. Para terapia a longo prazo, pode-se administrá-la em dias alternados. A descontinuação da terapia exige a retirada gradual da droga.
- No transplante hepático, a dose de manutenção é de 20mg/dia no primeiro mês, 10 a 15mg/dia no segundo mês e 7,5mg/dia a partir do quarto mês.
- No transplante renal, utilizam-se de 20mg/dia até 2mg/kg de peso, por via oral, no pós-operatório inicial. Essa dose é reduzida, gradativamente, alcançando 0,1 a 0,15mg/kg/dia ao final do segundo mês.
- No transplante cardíaco, utiliza-se 1mg/kg ao dia, dividido em duas doses durante o perioperatório e para a manutenção. Para a descontinuidade, diminui-se a dose em 5mg/dia até a dose diária total de 0,3mg/kg/dia.
- Em crises asmáticas agudas, utilizam-se 40 a 60mg de prednisona por dia ou 1 a 2mg/kg para crianças.
- Em neoplasia maligna, utilizam-se 5 a 60mg/dia.
- Na doença de Crohn, deve-se utilizar 1mg/kg/dia durante sete semanas.
- Na AR, utilizam-se 7,5 a 15mg de prednisona por semana.
- Na cardite reumática, utilizam-se entre 40 e 60mg de prednisona, divididos em quatro doses, durante duas a três semanas. Após esse intervalo, deve-se reduzir gradativamente a dose.

- No LES, utilizam-se, inicialmente, 40 a 60mg de prednisona. É importante diminuir a dose conforme a resposta. Deve-se manter a dose mínima de manutenção.

Observações aos intensivistas

A dose indicada depende da doença e da resposta do paciente. O melhor horário para administrar o medicamento é no início da manhã, pois assim não suprime o pico circadiano da secreção de cortisol na manhã seguinte. As reações adversas à prednisona podem ocasionar insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, alterações hepáticas por meio do aumento da alanina transaminase, aspartato transaminase e fosfatase alcalina, reações de hipersensibilidade e reações anafiláticas. É importante destacar que os pacientes que recebem acima de 20mg/dia de prednisona podem ser mais suscetíveis à insuficiência adrenal. Por fim, deve-se estar atento ao metabolismo hepático da conversão de prednisona (inativo) em prednisolona (ativo), que pode estar prejudicado quando houver disfunção hepática. Nesses casos, devem ser utilizados glicocorticoides que não sofram metabolismo hepático.

Metilprednisolona

Indicações clínicas

A metilprednisolona é a droga de escolha por via parenteral (pulsoterapia), como nos episódios de rejeição aguda. Além disso, essa droga também é utilizada em crises agudas de asma e distúrbios autoimunes.

Farmacocinética

Fármaco utilizado por via IV. A metilprednisolona, para tornar-se ativa, precisa sofrer hidrólise da molécula de succinato (principal preparação). Quando em formato de succinato de metilprednisolona, a droga é altamente solúvel e possui rápido efeito por vias IM e IV. Seu pico sanguíneo é em torno de 1 a 2h por via oral e 4 a 8 dias por via IM. O volume de distribuição é em torno de 0,7 a 1,5L. Já a meia-vida é em torno de 3,5h. A dose de equivalência anti-inflamatória é de 4mg.

Dose

- Na pulsoterapia, administra-se 1g por até três dias (LES). No transplante cardíaco, utilizam-se 500 a 1.000mg no periorperatório e 125mg, de 8/8h, em três doses no período pós-operatório.

- No transplante renal do transperatório e/ou no terceiro dia, utilizam-se entre 250 e 1.000mg, por via IV.
- Em episódios de rejeição aguda, utilizam-se entre 250 e 1.000mg, por três a cinco dias, de forma IV.
- Em episódios de rejeição aguda no transplante cardíaco, utiliza-se 0,5 a 1g/dia, durante três dias.
- Em episódios agudos de asma, devem ser utilizados 40 a 60mg e, a seguir, 0,5 a 1mg/kg, de 6/6h, por até cinco dias.
- No trauma raquimedular, administra-se dose de ataque de 30mg/kg (em 15min) e 5,4mg/kg/h, por 23h.

Observações aos intensivistas

A metilprednisolona não possui nenhum efeito mineralocorticoide nem nenhuma atividade tópica. Deve-se frisar, também, que a meia-vida é reduzida em obesos.

Atenção: risco de miopatia (fraqueza muscular, principalmente respiratória) – monitorizar níveis de creatina fosfocinase.

Dexametasona

Indicações clínicas

É um agente anti-inflamatório, antiemético e corticoide sistêmico utilizado em condições inflamatórias (principalmente edema cerebral citotóxico) e alérgicas, porém não é um medicamento de primeira escolha.

Farmacocinética

É utilizada por vias oral, IM e IV. O pico máximo de concentração sanguínea por via oral é em torno de 1 a 2h e por via IM, em torno de 8h. A meia-vida de eliminação encontra-se em torno de 4h. Por fim, a dexametasona é excretada, também, na urina e nas fezes, e sua dose de equivalência anti-inflamatória é de 0,75mg.

Dose

- A dose-padrão é de 0,75 a 9mg/dia, divididos a cada 6 a 12h. Para tecidos intra-articulares, intralesionais ou moles, utilizam-se entre 0,4 e 6mg/dia.
- Para choque secundário à insuficiência adrenal e crise de Addison, utilizam-se 4 a 6mg/dia.
- Nos casos de edema cerebral, administram-se, inicialmente, 10 e 4mg, de 6/6h. A partir do segundo ou terceiro dia, passar para a via oral e manter por até cinco a dias dias.
- Em condições inflamatórias e alérgicas, utilizam-se entre 0,5 e 5mg/dia.

Observações aos intensivistas

Diferentemente da regra geral entre os glicocorticoides, para o paciente em hemodiálise não é necessário aumentar a dose. Além disso, é importante frisar que a administração IM deve ser em *bolus* de 5 a 10min, pois a injeção rápida está associada a elevada incidência de desconforto perineal.

Atenção: observar se a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal é mais pronunciada do que em relação aos outros glicocorticoides. Além disso, pode ocorrer elevação da glicemia, sobretudo nos pacientes neurológicos.

Hidrocortisona

Indicações clínicas

Utilizada, principalmente, no esquema de imunossupressão em transplantes hepáticos, na crise aguda de asma, na insuficiência suprarrenal e no choque séptico. Não é, porém, um fármaco de primeira escolha.

Farmacocinética

A hidrocortisona é utilizada, principalmente, pela via parenteral. O pico plasmático ocorre em torno de 1h após a administração, porém há preparados especiais, como hemissuccinato, succinato ou fosfato, que alcançam níveis sanguíneos elevados em 15 a 30min quando utilizados em via IV. A absorção por via oral fica entre 45% e 80% e é rápida por todas as vias (exceto retal). Apresenta duração de ação biológica curta, menor do que 12h, e alta potência retentora de sódio. Por fim, a excreção na urina é principalmente como hidroxisteroides 17 e 17-cetosteroides e a dose de equivalência anti-inflamatória é de 20mg.

Dose

- Deve se basear na gravidade da doença e na resposta do paciente.
- Na terapia de reposição, são utilizados 20mg pela manhã e 10mg à tarde.
- No estado de mal asmático e na insuficiência da suprarrenal, deve-se utilizar *bolus* de 100mg e 100mg na forma de infusão a cada 8h.
- No choque séptico, devem-se administrar 50mg de hidrocortisona a cada 6h ou 100mg a cada 8h, de preferência entre cinco e sete dias.
- Em transplantes hepáticos, devem-se administrar 100mg de forma IV, de 12/12h.

- Na insuficiência suprarrenal aguda, devem-se administrar 50 a 100mg de infusão contínua a cada 8h. Com a estabilização do paciente, a dose pode ser de 25mg, a cada 6 a 8h.

Observações aos intensivistas

Nos paciente com hipoalbuminemia, nos desnutridos, com presença de processos inflamatórios e nos portadores de insuficiência hepática, entre outros, há aumento da fração livre da droga, que pode propiciar efeitos colaterais mais intensos. Além disso, a hidrocortisona pode interferir na absorção de cálcio, e seu uso sistêmico pode necessitar de dieta de reposição de potássio, vitaminas A, B6, C e D, ácido fólico, cálcio, zinco, fósforo e sódio. Por fim, deve-se estar atento ao efeito mineralocorticoide, que é pronunciado na hidrocortisona, ou seja, retenção hidrosalina e tendência a hipocalemia.

ANTICORPOS

Atualmente, diversos anticorpos poli e monoclonais são produzidos com o intuito de se obter a imunossupressão clínica. Referências literárias indicam que, apenas em 1940, essa prática começou a alcançar destaque, visto que, nesse ano, Linus Pauling confirmou a teoria de Paul Ehrlich, na qual afirmava que existe interação específica entre antígeno e anticorpo.

Os anticorpos policlonais foram os primeiros a ser desenvolvidos contra os antígenos de superfície dos linfócitos. Sua produção foi obtida a partir das imunoglobulinas séricas de animais como cavalo e coelho. Posteriormente, iniciaram-se estudos para a obtenção de anticorpos monoclonais, com o intuito de evitar intercorrências relacionadas à toxicidade e à variabilidade da eficácia típica dos policlonais. A primeira geração de monoclonais apresentava em sua base a proteína murina. No entanto, descobriu-se que ela apresentava elevado potencial para produzir anticorpos antimurinos. Diante dessa limitação terapêutica, optou-se por produzi-los com a substituição da cadeia pesada do anticorpo murino pelo componente Fc humano. A obtenção desse monoclonal quimérico humanizado proporcionou vantagens significativas, como declínio da imunogenicidade e meia-vida longa.

Lembramos que esses fármacos serão utilizados nos pacientes transplantados com o intuito de produzir a indução da imunossupressão e na prevenção ou no tratamento da rejeição aguda.

A seguir, serão abordados os principais fármacos desse grupo utilizados na terapia imunossupressora.

Globulina antitimócitos

Indicações clínicas

Prevenir a rejeição aguda de órgãos transplantados, principalmente dos rins. Além disso, constataram-se benefícios para os casos de rejeição refratária ao uso de corticoides, com taxa de remissão de até 80%.

Mecanismo de ação

Os anticorpos policlonais citotóxicos presentes nesse fármaco são responsáveis por impedir a ativação dos linfócitos T, além de induzir a apoptose. Ao se ligarem aos receptores CD₂, CD₃, CD₄, CD₈, CD_{11a}, CD₁₈, CD₅, CD₄₄, CD₄₅ e às moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) classes I e II, a globulina antitimócitos desencadeia a liberação de mediadores químicos responsáveis por estimular a degradação dos linfócitos. Além disso, como o complexo HLA, presente nas células apresentadoras de antígenos, está ocupado, não ocorre a interação desse sistema com os receptores de células T (TCR), presentes nos linfócitos T a serem ativados. Esse obstáculo à ligação HLA-TCR resulta na ausência de expressão das proteínas de ativação e, como consequência, não há sinalização para a produção de IL-2, IL-4, interferon- γ nem a expansão clonal (Fig. 26.6).

Farmacocinética

Ainda permanece com poucas evidências concretas.

Dose

1,25 a 1,5mg/kg/dia, IV, entre 4 e 6h, durante 7 a 14 dias.

Interação medicamentosa

Os estudos realizados não apresentaram nenhum relato significativo.

Observações aos intensivistas

Como todo imunossupressor, existe o risco de se contrair infecções oportunistas e de se induzir a proliferação de linhagens celulares malignas. Os principais efeitos colaterais são febre, calafrios, hipotensão, leucopenia, trombocitopenia e cefaleia. Para controlá-los, recomenda-se a redução da dose pela metade ou, se a sintomatologia persistir, a interrupção temporária do fármaco. A administração IV ou SC pode gerar flebite e resposta inflamatória exacerbada no local da aplicação. Sendo assim,

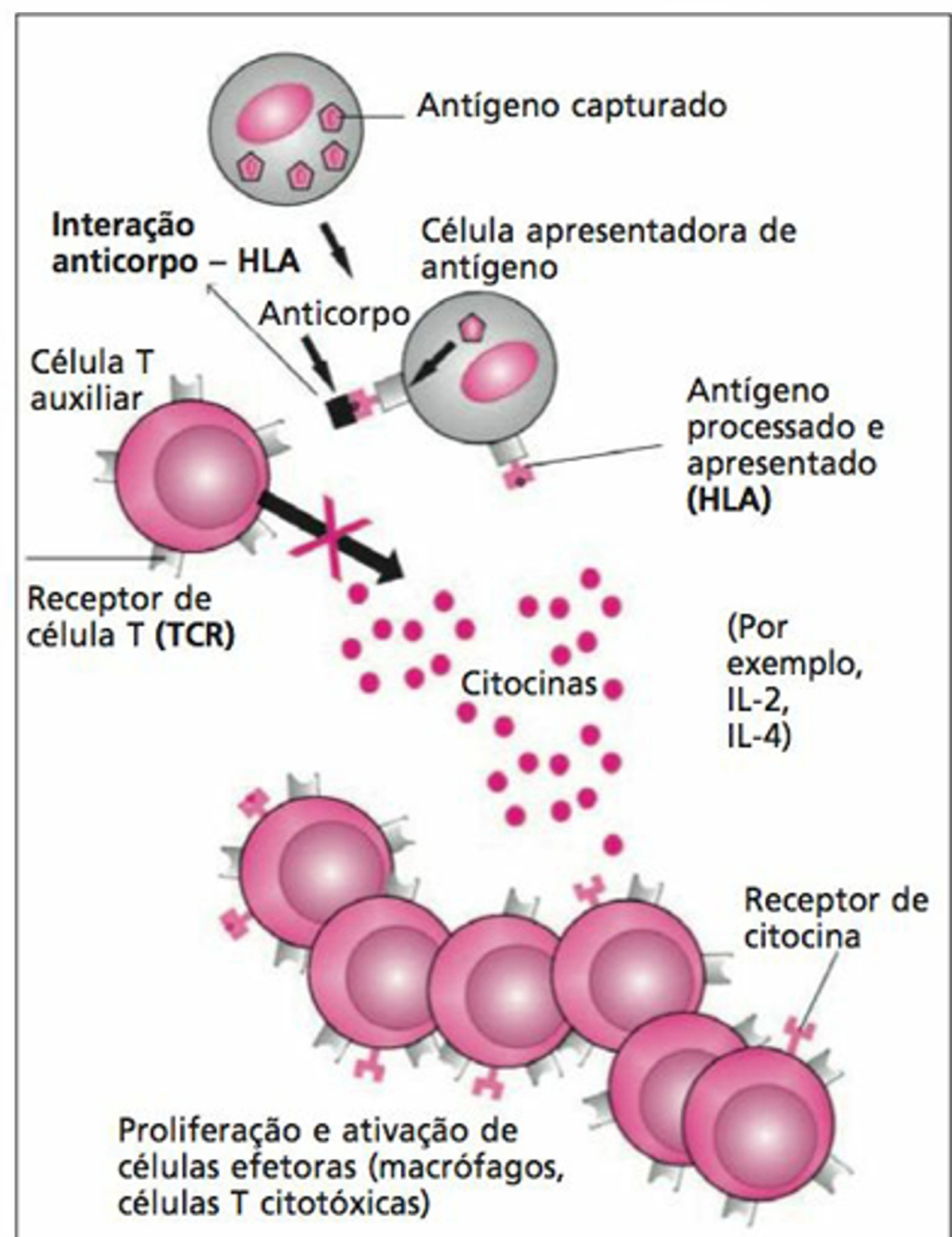


Figura 26.6 – Inibição da imunidade celular. Adaptado de Ingelfinger e Schwartz³.

aconselha-se o uso do medicamento da seguinte maneira: 1 a 2mg/mL diluídos em solução salina hipotônica, com infusão em veia central.

Rituximabe

Indicações clínicas

Tratamento de linfoma não Hodgkin de células B que não tenha respondido a fármacos convencionais que contenham agente alquilante. Além disso, estudos iniciais apontam benefícios para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B na profilaxia de transplantes cardíacos e no resgate da imunossupressão contra rejeição crônica e complicada.

Mecanismo de ação

O rituximabe é anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano, o qual apresenta a capacidade de se ligar especificamente ao antígeno transmembrana CD₂₀. Esse antígeno está presente nos linfócitos pré-B e linfócitos B maduros, além de em mais de 95% das células B do linfoma não Hodgkin. O mecanismo de ação ainda não é totalmente

conhecido, mas acredita-se que a ligação antígeno-anticorpo desencadeie a liberação de sinalizadores químicos, responsáveis por estimular a citotoxicidade e a lise celulares.

Farmacocinética

Medicamento administrado por via IV, com meia-vida, em média, de 76,3h. Mesmo três a seis meses após o término do tratamento, os anticorpos são detectáveis no soro. A recuperação das células B inicia-se em torno de seis meses depois da conclusão do tratamento. Em 12 meses, as células B voltam aos níveis normais. Sua forma de excreção é ainda incerta.

Dose

Se não associado a fármacos quimioterápicos, recomenda-se o uso de 375mg/m² de superfície corporal. O medicamento deve ser administrado por meio de infusão IV, uma vez por semana, ao longo de quatro semanas.

Interações farmacológicas

Atualmente, existem dados limitados a respeito de possíveis interações com o rituximabe. No entanto, já se sabe que o uso de anticorpos monoclonais pode causar reações alérgicas ou de hipersensibilidade.

Observações aos intensivistas

O rituximabe não deve ser administrado em *bolus*, para evitar neutropenia e toxicidade cutânea. O uso de pré-medicação composta de um analgésico/antipirético e um fármaco anti-histamínico é recomendado antes de cada infusão, com o intuito de prevenir reações aos anticorpos. Contudo, mesmo com o uso de pré-medicação, o intensivista deve estar preparado para as reações anafiláticas que podem surgir. Dentre os possíveis efeitos adversos, podem-se citar náusea, urticária, febre, calafrios/tremores, broncoespasmo e hipotensão. No entanto, esses sintomas são reversíveis com a interrupção da medicação. Deve-se estar atento aos pacientes em uso de fármacos anti-hipertensivos. Nesse caso, recomenda-se a suspensão do medicamento 12h antes da infusão de rituximabe.

Atenção: efeitos adversos de maior gravidade são obstrução intestinal e nefrotoxicidade, que também poderão surgir.

Alentuzumabe

Indicações clínicas

Utilizado no tratamento de células B da leucemia linfocítica crônica e na profilaxia de transplantes.

Mecanismo de ação

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga de modo específico ao antígeno CD₅₂. Esse antígeno está presente em diversas células do sistema imune, como linfócitos B e T, monócitos, tímócitos e macrófagos. Ao se ligar ao antígeno, o anticorpo induz a lise celular por meio da citotoxicidade.

Farmacocinética

Administrado por via IV, apresenta volume de distribuição de 0,1 a 0,4L/kg. A meia-vida desse fármaco é de 11h depois dos primeiros 30mg administrados e de seis dias posteriores à última dose de 30mg. Com a repetição das doses, ocorre diminuição do *clearance*, visto que há redução no número de receptores para o CD₅₂.

Dose

O alentuzumabe deve ser diluído em cloreto de sódio a 0,9% ou soro glicosado a 5%. Em adultos, a dose IV inicial é de 3mg, uma vez ao dia (usar 0,1mL de solução concentrada). Se o paciente tolerar bem essa dose, pode-se aumentar para 10mg (usar 0,33mL de solução concentrada), também uma vez ao dia. Já para a dose de manutenção, recomendam-se 30mg (1mL da solução concentrada) em dias alternados da semana, por, no máximo, doze semanas, caso o paciente tolere bem a dose inicial de 10mg.

Interações farmacológicas

Apesar de não haver nenhum dado concreto, acredita-se que esse fármaco possa elevar o potencial de reações alérgicas e de hipersensibilidade a anticorpos monoclonais, infecções graves oportunistas, bem como a toxicidade das drogas imunossupressoras.

Observações aos intensivistas

A administração desse fármaco deve ser iniciada em doses baixas, com aumento progressivo, visto que esse medicamento pode causar reações ligadas à infusão, como na síndrome do desconforto respiratório agudo, no choque anafilático, na parada cardíaca e nas arritmias cardíacas. Os principais efeitos adversos são hipotensão e hipertensão arteriais, febre, calafrios, fadiga, erupções cutâneas, tosse, dispneia e mialgia.

Atenção: casos de toxicidade hematológica podem ocasionar citopenia e infecções oportunistas graves. Não existem contraindicações relatadas.

Muromonabe CD3 (OKT-3)

Indicações clínicas

Utilizado na profilaxia e no tratamento da rejeição aguda de transplantados renais, cardíacos e hepáticos.

Mecanismo de ação

O OKT-3 é um anticorpo monoclonal que, ao se ligar ao receptor da molécula CD₃, impede a sinalização que ativaria os linfócitos T contra as células do enxerto. Isso é possível porque o complexo CD₃ representa parte integral do receptor de células T presentes na superfície dos linfócitos. Ao inativar o receptor, as células T perdem sua função. Sendo assim, são retiradas rapidamente da circulação pelo sistema reticuloendotelial.

Farmacocinética

Administrado por via IV, o medicamento dura até sete dias após a interrupção do tratamento.

Dose

5mg/dia, via IV, por 14 dias.

Interações farmacológicas

Associado com AZA, corticosteroides e CSA, pode causar eventos neuropsiquiátricos, nefrotóxicos, trombóticos, proliferação de células malignas e de infecções oportunistas. Além disso, as doses iniciais resultam na liberação exacerbada de citocinas, que podem causar tremores, meningite, trombose intraenxerto, convulsões e edema pulmonar.

Observações aos intensivistas

O OKT-3 apresenta efetividade e versatilidade elevadas em seu uso. Sendo assim, é comumente utilizado na terapêutica dos episódios moderados ou graves de rejeição, no entanto pode induzir a liberação de citocinas. Estas são responsáveis por causar taquicardia, hipotensão, hipertensão, diarreia, náuseas, vômitos, dispneia, *rash* eritematoso e trombose intraenxerto. Deve-se estar atento às reações de hipersensibilidade e às possíveis complicações típicas dos fármacos imunossupressores. Sendo assim, recomenda-se o uso de succinato sódico de metilprednisolona IV, na dose de 8mg/kg, 1 a 3h antes da primeira dose de muromonabe CD3, com o intuito de se reduzir significativamente as reações adversas.

Atenção: esse medicamento é contraindicado a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, hipertensão não controlada e histórico de convulsões.

Basiliximabe/daclizumabe

Indicações clínicas

Esses medicamentos são usados na profilaxia da rejeição aguda de transplantes renais em associação com ciclosporina e corticosteroides. Deve-se acrescentar que ambos são anticorpos humanizados, porém o primeiro apresenta 75% da fração fc humana, ao passo que o segundo, 90%.

Mecanismo de ação

Basiliximabe é um anticorpo monoclonal específico. Ele é capaz de ocupar a cadeia α do receptor de IL-2 (antígeno CD₂₅). Ao se ligar a esse receptor, esse medicamento impede a interação da IL-2 com os linfócitos T. Sendo assim, não ocorre a ativação nem a proliferação dessas células. Para que isso ocorra, é necessário que a concentração do fármaco seja superior a 0,2µg/dL.

Dose

Em adultos, 40mg, via IV. Deve-se administrar essa quantidade em duas doses iguais. A primeira, 2h antes da cirurgia de transplante, já a segunda deve ser aplicada quatro dias depois. Aconselha-se que a aplicação IV dure de 20 a 30min. Para pacientes com peso inferior a 40kg, a posologia administrada é de 20mg, divididos igualmente em duas doses.

Interações farmacológicas

Pode causar nefrotoxicidade em associação com CSA.

Observações aos intensivistas

A perfusão em *bolus* do medicamento está associada a náuseas e vômitos. Apesar de, na maioria das vezes, não apresentar efeitos adversos, podem ocorrer hipertensão, febre, distúrbios cardiovasculares, gastrointestinais, dermatológicos, renais e endócrinos. Além disso, deve-se estar atento para as reações alérgicas que podem ocorrer nas primeiras 24h.

Atenção: é importante frisar que, caso ocorram intercorrências no pós-operatório, a segunda dose não deverá ser administrada.

REFERÊNCIAS

1. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Nova York: McGraw-Hill. p. 1097-1117, 2005.
2. IRWIN, R. S.; RIPPE, J. M. *Terapia Intensiva*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. xlviii 2010, v. 2. p. 1051-2067.
3. INGELFINGER, J. R.; SCHWARTZ, R. S. Immunosuppression – the promise of specificity. *N. Engl. J. Med.*, v. 353, p. 8, 2005.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ANNANE, D. Corticosteroid therapy for severe sepsis and septic shock – reply. *JAMA*, 2009.
- ARTZ, M. A.; BOOTS, J. M. M.; LIGTENBERG, G. et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 14, p. 1880-1888, 2003.
- BRUNTON, L. L. (Ed.). *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2006, p. 1821.
- CLAYBERGER, C.; KERENSKY, A. M. Mechanisms of allograft rejection. In: NEILSON, E. G.; COUSER, W. G. *Immunologic Renal Diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2001. In press.
- DUBEY, A.; BOUJOUKOS, A. J. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *Crit. Care*, 2005.
- FEDOR, M. E.; RUBINSTEIN, A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2006.
- GERLAG, D. M.; HARINGMAN, J. J.; SMEETS, T. J. et al. Effects of oral prednisolone on biomarkers in synovial tissue and clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004.
- HALLORAN, P. F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.*, v. 351, p. 2715-2729, 2004.
- IRWIN, R. S.; RIPPE, J. M. *Irwin & Rippe, Terapia Intensiva*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 1047, 2010, v.1, xlviii.
- KREIS, H.; CISTERNE, J. M.; LAND, W. et al. Sirolimus and association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of a cut graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, v. 69, p. 1252-1260, 2000.
- MCKINLEY, L.; ALCORN, J. F.; PETERSON, A. et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J. Immunol.*, 2008.
- NAKAMURA, R.; OKUNUKI, H.; ISHIDA, S. et al. Gene expression profiling of dexamethasone-treated RBL-2H3 cells: induction of anti-inflammatory molecules. *Immunol. Lett.*, 2005.
- O'DELL, J. R.; LEFF, R.; PAULSEN, G. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, v. 47, p. 1164-1170, 2002.
- OLIVEIRA, N. I.; HARADA, K. M. et al. Eficácia, tolerabilidade e segurança do uso do sirolimo após o transplante renal. *J. Bras. Nefrol.*, v. 31, n. 4, p. 258-268, 2009.
- PEREIRA, I. V. et al. Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, especialmente na artrite reumatoide: resultados da iniciativa 3E do Brasil. *Rev. Bras. Reumatol.*, v. 49, n. 4, p. 346-361, 2009.
- PESCOVITS, M. D.; BUMGARDNER, G. L.; GASTON, R. S. et al. Additions of daclizumab to mycophenolate mofetil, cyclosporine, and steroids in renal transplantation: pharmacokinetics, safety, efficacy. *Clinical Transplantation*, v. 11, p. 81-84, 2003.
- RANG, H. P. et al. *Rang & Dale: farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2007, p. 829.
- REMUZZI, G.; LESTI, M.; GOTTI, E. et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomized trial. *The Lancet*, v. 364, p. 503-512, 2004.
- SAKUMA, Y.; KATOH, T.; OWADA, K. et al. Initial functional status predicts infections during steroid therapy for renal diseases. *Clin. Nephrol.*, 2005.
- STEWART, P. M. The adrenal cortex. In: POLONSKY, K. S. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders. p. 491, 2002.
- VINCENT, F. What's in the pipeline. New immunosuppressive drugs in transplantation. *Am. J. Transplant.*, v. 2, p. 898-903, 2002.

SEÇÃO

13

Farmacologia dos Hormônios

Glicocorticoides

Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto

INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides são produzidos e secretados pelo córtex adrenal e possuem papel importante em vários órgãos e sistemas, exercendo papel fundamental na regulação fisiológica e na adaptação às situações de estresse. Os seus efeitos são mediados pela interação com os receptores glicocorticoides. A sensibilidade ao glicocorticoide depende da quantidade desses receptores.

A adrenal é dividida em córtex (parte externa) e medula. O córtex é subdividido em três camadas; do exterior para o interior: zona glomerulosa, responsável pela produção do mineralocorticoide aldosterona; zona fasciculada, onde é produzido o glicocorticoide natural cortisol; zona reticular, local de produção de esteroides sexuais.

A medula adrenal, que tem origem embriológica diferente do córtex, é onde ocorre a produção de catecolaminas por células neuroendócrinas.

HISTÓRIA

As glândulas adrenais, ou suprarrenais, foram descritas pelo anatomista italiano Bartolomeu Eustachius, em 1563, e denominadas de *Glandulae renibus incumbentes*. Em 1628, Riolan modificou o nome para *Capsulae suprarenales*.

A importância clínica das glândulas suprarrenais foi atestada por Addison em 1849. Em 1855, foi realizada a sua primeira publicação sobre o assunto. Em seguida, Brown-Séquard publicou que animais de laboratórios adrenalectomizados morriam rapidamente.

Em 1948, o reumatologista americano Phillip S. Hench administrou cortisona pela primeira vez em paciente com artrite reumatoide, confirmando o seu uso terapêutico. No

ano seguinte, ele publicou esse ensaio clínico com Kendall, Slocumb e Polly. Em 1950, estes autores, associados a Reichstein, ganharam o Prêmio Nobel.

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

O hormônio liberador da corticotropina (CRH) é influenciado por estresse, nível sérico de cortisol e ciclo sono/vigília.

A concentração do glicocorticoide circulante é regulada através do ajuste do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (EHHA) e influenciada por fatores como ritmo circadiano, estresse e *feedback* negativo (retroalimentação negativa). Este último fator é exercido pelo próprio hormônio ao agir sobre os receptores glicocorticoides no hipotálamo e na hipófise (Fig. 27.1).

Conexões cerebrais entre corpo amigdaliano, hipocampo e hipotálamo ativam o EHHA. Estímulos aferentes chegam ao corpo amigdaliano e são dirigidos a núcleos que interagem com diversas partes do cérebro. No hipotálamo, sinais de perigo e instabilidade à economia provocam a ativação do sistema nervoso simpático e a modulação do EHHA.

O CRH é a principal substância hipotalâmica reguladora do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), possuindo 41 aminoácidos. A sua síntese ocorre nos neurônios dos núcleos paraventriculares, que por meio de seus prolongamentos axonais atingem o sistema porta hipofisário.

Na hipófise, o CRH se liga aos receptores nos corticotrófos que estimulam a síntese da proopiomelanocortina (POMC), que é um precursor de 266 aminoácidos e

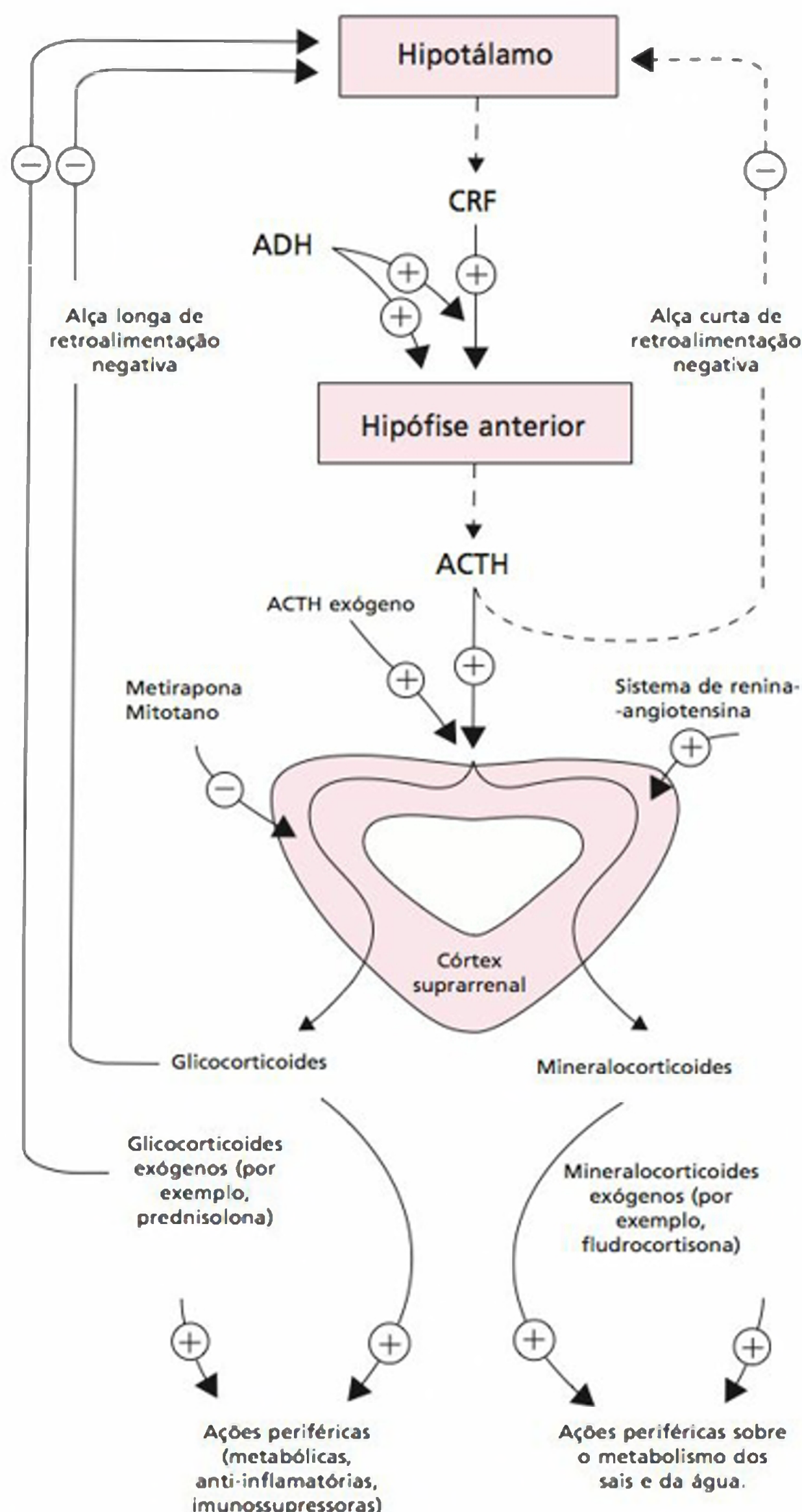


Figura 27.1 – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Adaptado de Rang et al¹. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; ADH = hormônio antidiurético; CRF = fator de liberação de corticotropina.

que dependendo da célula e da sua clivagem pode liberar várias substâncias, como ACTH; β -lipotropina; peptídeo de junção; β -endorfina; α , β e γ -MSH (hormônio melanócito estimulante) e peptídeo símile a corticotropina do lobo intermediário.

O ACTH estimula a síntese e liberação dos hormônios adrenocorticais ao se ligar ao receptor específico de membrana na adrenal. O ACTH estimula a produção de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que funciona como segundo mensageiro obrigatório para toda a esteroideogênese.

Todos os esteroides são originados do colesterol, como mostra a Figura 27.2.

Fisiologicamente, os glicocorticoides apresentam maior produção pela manhã, com seu nadir ao final do dia e se elevando novamente durante o sono.

Os glicocorticoides atuam no núcleo das células-alvo, unindo-se ao receptor no citoplasma. O receptor glicocorticoide dissocia-se do complexo com as proteínas de choque térmico (HSP, *heat shock proteins*), sofrendo translocação para o núcleo, onde estimula a transcrição de genes que codificam enzimas específicas (Fig. 27.3).

Os glicocorticoides podem interagir com receptores de membrana nos tecidos linfoides para exercer seus efeitos imunossupressores. Também têm efeito metabólico sobre os glicídios, lipídios e proteínas. O efeito primário sobre os glicídios é o aumento da gliconeogênese e da síntese de glicogênio. O cortisol inibe a utilização da glicose pelas células, ao interagir com os transportadores de glicose (GLUT), principalmente os do tipo 4.

O cortisol provoca o aumento do catabolismo proteico, induzindo o aumento e a maior degradação dos aminoácidos séricos e elevando a concentração de ureia plasmática. O anabolismo proteico é inibido, causando depressão de crescimento. Baixos níveis de cortisol ao nível hepático têm efeito de aumento da síntese proteica e aumento da concentração de proteínas plasmáticas.

No metabolismo dos lipídeos, o cortisol estimula a lipólise, facilitando a ação dos hormônios ativadores da lipase, como o glucagon, a adrenalina e o hormônio do crescimento (GH). Ocorre a oxidação dos ácidos graxos e, conseqüentemente, o aumento de acetil-coenzima A (acetil-CoA), que é potente ativadora da enzima piruvato carboxilase, causando a gliconeogênese.

O cortisol tem efeito anti-inflamatório e antialérgico, causando a redução da hiperemia, da resposta celular, da migração dos neutrófilos e macrófagos ao lugar da inflamação, da exudação, da formação de fibroblastos e da liberação de histamina. Os glicocorticoides estabilizam a membrana dos lisossomos, impedindo a saída das enzimas hidrolíticas, que ocorre na inflamação.

Sobre as células sanguíneas, os glicocorticoides, em geral, induzem neutrofilia, sendo o resultado de diversos fatores, como diminuição da migração de neutrófilos do sangue para os tecidos e para o *pool* marginal. Também promovem o aumento da liberação dessas células pela medula óssea. Os mecanismos de eosinopenia induzida por corticosteroide não estão bem estabelecidos. A linfopenia pode ser atribuída à linfólise no sangue e nos tecidos linfoides, ao aumento do desvio de linfócitos do sangue para outros compartimentos do organismo ou ambos. Além disto, os corticosteroides inibem a síntese

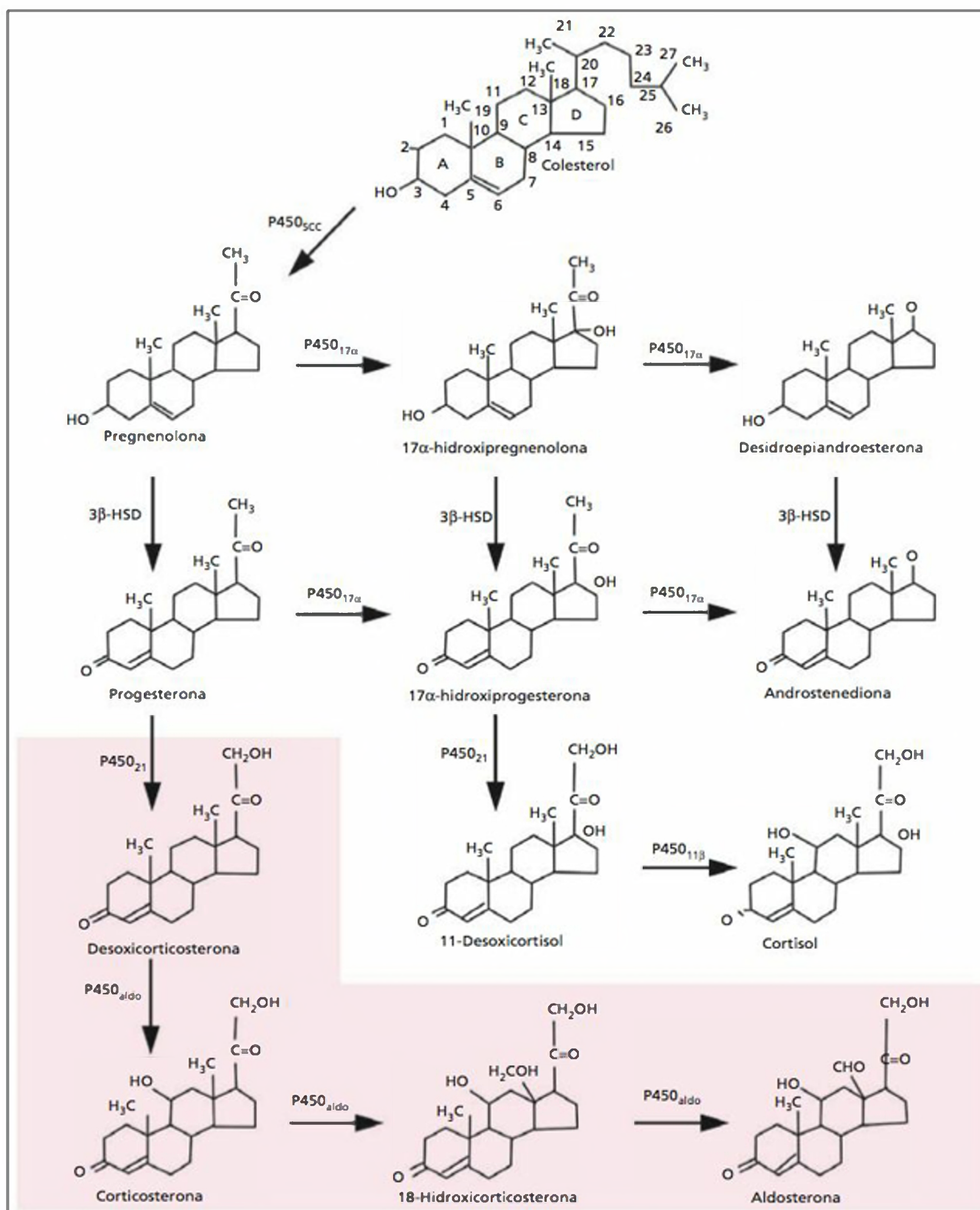


Figura 27.2 – Síntese dos esteroides adrenais².

de algumas citocinas (IL-1 e IL-2), diminuindo a resposta pró-inflamatória.

O cortisol tem efeito sobre o trato gastrointestinal, levando ao aumento de secreção de ácido clorídrico, pepsina e tripsina pancreática, e a diminuição da secreção de muco, favorecendo o desenvolvimento de úlceras gastroduodenais.

Apresentam efeito sobre os ossos, quando administrados de forma crônica, reduzindo a matriz óssea e a diminuição de absorção de cálcio e o aumento da excreção renal de cálcio e fósforo, o que pode levar à osteoporose.

FARMACOCINÉTICA

A maior parte do cortisol sérico está ligada a proteínas, principalmente à globulina carreadora de cortisol (CBG) e à albumina. Parte do cortisol biologicamente ativo está associada aos eritrócitos.

A meia-vida dos corticoides é variável, sendo menor em jovens do que em idosos. Os corticoides sintéticos têm maior meia-vida que o cortisol (corticoide natural). Este possui meia-vida de 80min, enquanto os sintéticos variam de 1h para a prednisolona a mais de 4h da dexametasona.

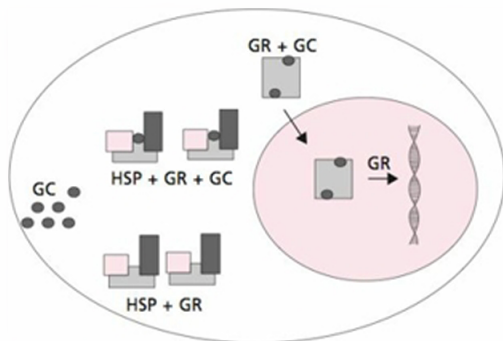


Figura 27.3 – Esquematização do mecanismo de ação do receptor glicocorticoide³. GC = glicocorticoide; GR = receptor glicocorticoide; GRE = elemento responsivo aos glicocorticoides; HSP = proteínas do choque térmico.

Os pacientes com metabolização mais lenta tendem a ter mais efeitos colaterais.

A enzima 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 converte a cortisona (hormônio de baixo efeito biológico) em cortisol (hormônio de alto efeito biológico) na grande maioria dos tecidos. O tipo 2 da enzima converte cortisol em cortisona e é encontrada principalmente nos tecidos em que os mineralocorticoides têm grande densidade de receptores, como rins, cólon e glândulas salivares.

Os corticoides sintéticos fluorados (dexametasona, fludrocortisona e betametasona) e metilados (metilprednisolona e deflazacorte) não são oxidados pela enzima 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2, enquanto a prednisona sofre oxidação por essa enzima, o que explica o fato do cortisol reter mais líquido no organismo do que a prednisona.

Algumas drogas podem acelerar o metabolismo dos corticoides naturais e sintéticos: como, por exemplo, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e mitotano.

USO CLÍNICO

Os corticoides podem ser administrados por várias vias, como venosa, oral, inalatória, intra-articular ou transdérmica. Na medicina intensiva, as vias venosa e oral são as mais utilizadas.

A utilização terapêutica dos corticoides pode ser usada em várias patologias de diversos ramos da medicina, como:

- Doenças endócrinas: insuficiência adrenal, hiperplasia adrenal congênita.

- Doenças renais: glomerulopatias.
- Doenças respiratórias: rinites, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Doenças alérgicas e cutâneas: atopias, psoríase, pênfigo.
- Doenças oculares: uveíte.
- Doenças gastrointestinais: retocolite ulcerativa, doença de Crohn.
- Doenças hepáticas: hepatite autoimune.
- Doenças reumatológicas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, vasculites.
- Doenças oncológicas: em diversos esquemas quimioterápicos, como no tratamento de linfomas.
- Doenças hematológicas: anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica idiopática.
- Doenças inflamatórias: sarcoidose.
- Doenças neurológicas: edema cerebral perilesional, traumatismo raquimedular.
- Doenças infecciosas: choque séptico, tuberculose extrapulmonar; hanseníase.

Os glicocorticoides apresentam diferenças em suas potências quanto ao efeito terapêutico desejado (Tabela 27.1), conhecer a tabela de conversão é fundamental para a sua adequada utilização.

GLICOCORTICOIDES NA MEDICINA INTENSIVA

Os glicocorticoides são usados nas unidades de terapia intensiva (UTI), respeitando as mesmas indicações e doses tradicionais pertinentes a doenças.

Há, contudo, um item de intenso debate sobre a utilização de corticoides na sepse.

A sepse é caracterizada pela perda da homeostase, levando a ativação descontrolada e a autoperpetuação da cascata da inflamação, coagulação e inibição da fibrinólise. Essa combinação leva à marcada coagulopatia (CID, coagulação intravascular disseminada), hipotensão e redução do fluxo sanguíneo a todos os órgãos, que nos estados mais graves causa o desenvolvimento do choque séptico e das disfunções orgânicas.

A invasão bacteriana do hospedeiro é o passo inicial para a resposta inflamatória sistêmica. Logo após a invasão bacteriana, há o dano endotelial da microcirculação. Estruturas subendoteliais são expostas, como a colagenase, que contribui para a dissolução do tecido adjacente. As células endoteliais secretam o fator tecidual, levando à ativação da cascata de coagulação local e ao aumento da produção de trombina. O dano endotelial vai exacer-

Tabela 27.1 – Comparação de potência entre os glicocorticoides

Glicocorticoide	Dose equivalente (mg)	Potência anti-inflamatória	Potência mineralocorticoide	Tempo de ação (horas)
Cortisol	20	1	1	8-12
Cortisona	25	0,8	0,8	8-12
Hidrocortisona	20	1	1	8-12
Prednisona	5	4	0,8	12-36
Prednisolona	5	4	0,8	12-36
Metilprednisolona	4	5	0,5	12-36
Deflazacorte®	7,5	3	0,25	24-36
Betametasona	0,6	30	0	36-72
Dexametasona	0,75	30	0	36-72
Triancinolona	4	5	0	12-36
Fludrocortisona	Não usado como anti-inflamatório		125	12-36

bando os fenômenos inflamatórios, aumentando a ativação de leucócitos polimorfonucleares, a adesão destes ao endotélio e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Todo esse processo desordenado contribui sobejamente para o agravamento do dano endotelial, comprometendo ainda mais a microcirculação e piorando a perfusão tecidual e a hipóxia, resultando na disfunção orgânica.

Não se deve, contudo, ter a compreensão de que a inflamação é apenas um processo patológico negativo. Na realidade, ela é fundamental para a manutenção da economia frente a processos de agressão ao organismo, como infecções, traumas, queimaduras e período de pós-operatório. Também é fundamental para a reparação de tecidos e cicatrização de feridas, bem como para o desenvolvimento de processos fisiológicos, como a remodelação óssea.

A resposta inicial do organismo à infecção é a indução de um estado pró-inflamatório, através de seus mediadores de fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), embora não se restrinjam à apenas esses. Os mediadores têm funções compartilhadas, que visam limitar o dano instalado e repará-lo.

Para assegurar que a inflamação não se torne um processo ilimitado e completamente destrutivo, o organismo lança mão de uma série de mediadores anti-inflamatórios, sendo os mais conhecidos e estudados: interleucina-10 (IL-10), interleucina-4 (IL-4) e glicocorticoides.

No final dos anos 70 e início dos anos 80, do século passado, houve a tentativa do uso de glicocorticoide como freio para o processo inflamatório. Na época, utilizou-se doses muito altas de corticoide e houve aumento da mortalidade.

Nos anos 90 e no início do século XXI, trabalhos do grupo francês de Annane mostraram efetividade na reversão do choque séptico com o uso de doses mais baixas de corticoides (doses equivalentes ao do tratamento da insuficiência adrenal aguda) e diminuição da mortalidade.

Outros trabalhos não mostraram os mesmos benefícios, entretanto, os grupos de pacientes estudados nos mais diversos trabalhos científicos são muito heterogêneos.

A partir da análise desses trabalhos, na forma de meta-análise, há uma indicação que o uso de doses “baixas” de glicocorticoides no choque séptico podem ser benéficas.

Com o objetivo de reduzir a mortalidade da sepse no mundo, vários especialistas renomados e sociedades ligadas à medicina intensiva criaram a Campanha de Sobrevida na Sepse (Surviving Sepsis Campaign) e sobre a utilização dos glicocorticoides recomendam:

- Considere a utilização de hidrocortisona para o tratamento do choque séptico em adultos, no caso do paciente permanecer hipotenso após adequada ressuscitação volêmica e uso de vasopressores. Nível de evidência: 2C.
- O teste da cortosina (ACTH bovino) não está recomendado para selecionar o grupo de pacientes que deverá receber hidrocortisona. Nível de evidência: 2B.
- O uso de hidrocortisona é preferível em relação à dexametasona ou a outro glicocorticoide. Nível de evidência: 2B.
- A fludrocortisona (mineralocorticoide), na dose de 50 μ g via oral (ou trato digestório), pode ser usada,

caso a hidrocortisona não seja usada como glicocorticoide e se desejar efeito mineralocorticoide. Nível de evidência: 2C.

- O uso do glicocorticoide deve ser interrompido após a retirada dos vasopressores. Nível de evidência: 2D.
- A dose de hidrocortisona é de 300mg/dia. Nível de evidência: 1A.
- Não use corticoide para tratar sepse na ausência de choque, a menos que o paciente necessite-o para outra indicação médica. Nível de evidência: 1D.

REFERÊNCIAS

1. RANG, H. P. et al. **Pharmacology**. 5. ed. Loanhead: Elsevier Science, 2003. p. 411-420.
2. SCHIMMER, B. P.; PARKER, K. L. Hormônio adrenocorticotrófico e esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2005. p. 1241-1261.
3. FARIA, C. D. C.; LONGUI, C. A. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticóides. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 6, p. 983-995, 2006.

LEITURA COMPLEMENTAR

ANNANE, D. et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. **JAMA**, v. 301, p. 2362-2375, 2009.

ANNANE, D. et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. **JAMA**, v. 288, p. 862-871, 2002.

BONE, R. C.; GRODZIN, C. J.; BALK, R. A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. **Chest**, v. 112, p. 235-243, 1997.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive Care Medicine**, v. 34, p. 17-60, 2008.

KEH, D.; SPRUNG, C. L. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. **Critical Care Medicine**, v. 32, p. S527-S533, 2004.

LIPINER-FRIEDMAN, D. et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. **Critical Care Medicine**, v. 35, p. 1012-1018, 2007.

MARIK, P. E. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. **Critical Care Medicine**, v. 36, p. 1937-1949, 2008.

MAYES, P. A. Cholesterol synthesis, transport and excretion. In: MURRAY, R. K. **Harper's Biochemistry**. 24. ed. California: Prince-Hall Internal Inc, 1996. p. 271-280.

NEECK, G. Fifty years of experience with cortisone therapy in the study and treatment of rheumatoid arthritis. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 966, p. 28-38, 2002.

SPRUNG, C. L. et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. **N. Engl. J. Med.**, v. 358, p. 111-124, 2008.

WHEELER, A. P.; BERNARD, G. R. Treating patients with severe sepsis. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 207-214, 1999.

SEÇÃO

14

Farmacologia em Hematologia

Hemocomponentes

Paulo Antoniazzi ♦ Paulo César Sadala Ferreira ♦
Igor Rincon Gonçalves Passaglia ♦ Thales Franco de Andrade

HISTÓRICO

Desde os primórdios da civilização, os seres humanos devem ter tido a percepção da real importância do sangue, pois observaram que lesões que provocavam grande hemorragia levavam a um quadro de fraqueza acentuada e até mesmo à morte. Na Antiguidade, os egípcios e judeus antes de Cristo caracterizavam o sangue como um princípio vital. Existem registros de procedimentos hemoterápicos, como a lenda greco-romana de Medeia, na qual Anquises retira seu sangue e o substitui por sangue de jovens.

A transfusão sanguínea ocorreu na medicina transfusional em 1628, com a descoberta da coagulação sanguínea. O desenvolvimento dessa área deve-se, em grande parte, às notáveis experiências do francês Jean-Baptiste Denis, médico de Luís XIV, que, em 1667, através de um tubo de prata, infundiu um copo de sangue de carneiro a um paciente anêmico que veio a falecer após a terceira infusão, o que causou grande repercussão na sociedade europeia. Denis realizou cerca de 80 transfusões e, em decorrência de alguns fracassos, a hemoterapia foi proibida na França em 1675.

No século XIX, algumas transfusões obtiveram êxito e, em 1895, Bordet estabeleceu que os eritrócitos de um animal eram aglutinados pelo soro de animais de outra espécie. Em 1900, Landstener classificou o sangue em três grupos: O, A e B, por meio de provas cruzadas entre soros e eritrócitos de seis colaboradores. Em 1902, seus discípulos Decastello e Sturli descobriram a existência do grupo AB, concluindo então o sistema ABO, que é da maior importância na hemoterapia até os dias atuais.

Nas primeiras décadas do século XX, Ottenberg observou que o sangue era incompatível toda vez que o soro do receptor se aglutinava com os eritrócitos do doador. Essa descoberta rendeu-lhe importante premiação na época. Em 1939, Levine e Stetson descobriram outros sistemas e fatores sanguíneos, principalmente o fator RHO. Os trabalhos de Landsteiner e Wiener, em 1940, associados ao conhecimento do comportamento dos anticorpos, levaram ao estabelecimento dos testes de compatibilidade pré-transfusionais.

No Brasil, a transfusão sanguínea passou por dois períodos: um empírico, até 1900, e outro científico, de 1900 em diante. Em 1879, um relato acadêmico discutia se a melhor terapia transfusional seria com sangue de animais para humanos ou entre humanos. O aspecto interessante desse trabalho é a descrição detalhada de uma reação hemolítica aguda, com alterações renais e presença de hemoglobina (Hb) na urina. Na era científica, os primeiros estudiosos brasileiros foram os cirurgiões Brandão Filho e Armando Aguinaga, do Rio de Janeiro. Na década de 1940, a hemoterapia brasileira se transformou em especialidade médica com a criação dos primeiros bancos de sangue. Essa área teve grande avanço em 1949, com o I Congresso Paulista de Hemoterapia, no qual foi fundada a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH), instituída no ano de 1950, possibilitando assim a consolidação das duas especialidades.

INTRODUÇÃO

A medicina transfusional é uma ciência que cresce de forma progressiva e apresenta uma importante perspectiva

de desenvolvimento futuro. Nos dias de hoje, raramente se transfunde sangue total. As transfusões seletivas apresentam inúmeras vantagens sobre o sangue total, como:

- Possibilidade de administrar o componente mais indicado ao quadro clínico do paciente.
- Prolongamento do tempo de validade de todos os componentes sanguíneos.
- Possibilidade de aproveitamento, por vários pacientes, de uma única unidade doada.
- Possibilidade de alcançar os níveis hematimétricos desejados dos componentes sem risco de sobrecarga circulatória quando administrado sangue total.

Contudo, essas vantagens só são obtidas quando a real necessidade da transfusão é obedecida.

A realização de procedimentos transfusionais de forma não criteriosa e empírica expõe o receptor a sérias complicações advindas de reações transfusionais, como aquisição de doenças transmissíveis, sensibilização imunológica, falha terapêutica e ansiedade. Além disso, o desperdício desse material nobre em indicações inadequadas acarreta aumento do custo final do tratamento. Esse procedimento implica um custo elevado por conta da introdução de novos testes com a finalidade de obter-se um procedimento cada vez mais seguro.

Para a obtenção dos componentes sanguíneos, o sangue total é fragmentado por meio de processos físicos, obtendo-se então os *hemocomponentes*: concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado e granulócitos. Os *hemo-derivados* são produtos obtidos do plasma por meio de processos físico-químicos, geralmente produzidos em escala industrial, dentre os quais a albumina, as imunoglobulinas e os concentrados dos fatores de coagulação.

COMPONENTES SANGUÍNEOS

Sangue total

O sangue total é composto do sangue coletado de um doador misturado com uma solução preservativa e anticoagulante na proporção de aproximadamente 450mL de sangue para 63mL de solução preservativa. Seu prazo de validade depende do anticoagulante utilizado na bolsa de coleta: o citrato-fostato-dextrose (CPD) tem validade de 21 dias; o citrato-fosfato-dextrose-adenina (CPDA-1), 35 dias.

Durante a estocagem do sangue, decresce o nível de trifosfato de adenosina (ATP), levando a uma perda de lipídios da membrana eritrocitária que, em consequência, torna-se rígida, modificando a estrutura do eritrócito e

gerando alterações na bomba de sódio/potássio. Essas células, quando transfundidas, são rapidamente retiradas da circulação pelo sistema reticuloendotelial (SRE). Assim, observou-se que a adição de adenina mantém o ATP eritrocitário por até 35 dias. Por isso, tal composto foi adicionado à fórmula do CPD, sendo denominado CPDA-1.

O sangue total estocado por mais de 24h contém poucas plaquetas e leucócitos viáveis. Os níveis de fatores V e VIII também diminuem durante a estocagem. Em um indivíduo adulto, uma unidade de sangue total aumenta a Hb em aproximadamente 1g/dL e o hematócrito em 3 a 4%, devendo ser administrada por meio de um filtro de transfusão por um período de 4h.

O sangue total pode restaurar a capacidade de transporte de oxigênio e provocar expansão volêmica. O desenvolvimento dos hemocomponentes, porém, tem limitado seu uso a poucas situações clínicas. O sangue total fresco não é mais aceito na hemoterapia atual, sendo utilizado apenas na falta de produtos mais adequados e específicos. Seu uso principal deve ser como matéria-prima para hemocomponentes.

Um relatório militar feito em pacientes dos EUA durante a guerra do Iraque e Afeganistão, de janeiro de 2004 a outubro de 2007, avaliando uma estratégia de ressuscitação que incluía sangue total fresco em pacientes com choque hemorrágico, foi associada a uma melhor sobrevida em 30 dias (95% *versus* 82%, $p = 0,002$). Todavia, a maioria dos quadros hemorrágicos tratados com sangue total também poderia ser manuseada com concentrado de hemácias, soluções eletrolíticas e/ou coloidais.

Concentrado de hemácias

O concentrado de hemácias é obtido por meio da centrifugação de uma bolsa de sangue total e a retirada da maior parte do plasma para uma bolsa satélite, com seu volume variando de 220 a 280mL. O hematócrito (Ht) de uma bolsa de concentrado de hemácias sem solução aditiva deve estar entre 65 e 80%; no caso de bolsas com solução aditiva, o Ht pode variar de 50 a 70%. Assim como o sangue total, o concentrado de hemácias deve ser mantido a uma temperatura entre 2 e 6°C.

As vantagens do emprego de eritrócitos sobre o sangue total são:

- Obtenção da mesma capacidade de transporte de oxigênio com a metade do volume, o que reduz o risco de sobrecarga circulatória.
- Menor quantidade de sódio, potássio, amônia e citrato, que podem ocasionar efeitos adversos a pacientes portadores de insuficiência cardíaca, renal e hepática.

Os concentrados de hemácias podem ser “desleucocitados” com a utilização de filtros para leucócitos ou “desplamatzados” pela técnica de lavagem com solução salina fisiológica, preferencialmente em sistema fechado.

O concentrado de hemácias é indicado para aumentar a massa eritrocitária em pacientes que necessitam aumentar sua capacidade de transporte de oxigênio. De modo geral, anemias em que o nível de Hb é superior a 10g/dL (Ht superior a 30%) são bem toleradas e apenas em raros casos requerem transfusão. Por outro lado, quando a Hb é inferior a 7g/dL, há grande risco de hipóxia tecidual e comprometimento das funções vitais. Nesses casos, os pacientes se beneficiariam da transfusão de concentrado de hemácias. Existe controvérsia quando nos deparmos com pacientes com Hb entre 7 e 10g/dL. Nesses casos, a indicação de transfusão depende da avaliação do estado clínico do paciente. Por outro lado, é aceitável que, em pacientes com perda aguda de massa sanguínea entre 25 e 30% da volemia total, a decisão empírica da imediata transfusão de eritrócitos tenha de ser tomada.

Em um indivíduo adulto de estatura média, a transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias normalmente eleva o Ht em 3% e a Hb em 1g/dL. Concentrados de hemácias devem ser administrados por meio de filtros de transfusão com velocidade de infusão de 60 a 120min em paciente adultos. A avaliação da resposta terapêutica à transfusão de concentrado de hemácias deve ser feita por meio de dosagens seriadas de Hb ou Ht, 1 a 2h após a transfusão, avaliando-se conjuntamente a resposta clínica.

Idealmente, a decisão de transfusões de concentrados de hemácias deve se basear em uma série de fatores clínicos e laboratoriais, como idade do paciente, velocidade de instalação da anemia, história natural da anemia, volume intravascular, presença de cofatores fisiológicos que afetem a função cardiopulmonar, doença coronariana e gravidade do quadro clínico.

Concentrado de plaquetas

O concentrado de plaquetas pode ser obtido de uma unidade individual de sangue total ou por aferese, coletada de doador único. Cada unidade de concentrado de plaquetas obtida do sangue total contém aproximadamente $5,5 \times 10^{10}$ (55 bilhões) de plaquetas em 50 a 70mL de plasma. Já as unidades obtidas por aferese contêm, pelo menos, 3×10^{11} plaquetas em 200 a 300mL de plasma (o que corresponde a 6 a 8 unidades de concentrado de plaquetas). O concentrado de plaquetas deve ser armazenado a uma temperatura de 20 a 24°C sob agitação constante e pelo prazo máximo de 5 dias. Vários autores citam preocupação especial com a contaminação bacteriana do

concentrado de plaquetas em decorrência da sua estocagem à temperatura ambiente. Seu prazo de validade deve ser rigorosamente respeitado.

A transfusão de plaquetas é indicada em alguns tipos de trombocitopenia e em trombocitopatias, com a finalidade de prevenir ou tratar sangramentos. Hemorragias espontâneas podem ocorrer quando o número de plaquetas está abaixo de 50.000/mm³. Há, entretanto, pacientes que não apresentam evidências de hemorragia com número de plaquetas entre 5.000 ou 10.000/mm³. Assim, a indicação para transfusão de plaquetas não pode seguir normas rígidas, devendo-se sempre avaliar a necessidade individual de cada paciente.

Diversos estudos retrospectivos relataram associação entre trombocitopenia, hemorragia pós-operatória e mortalidade. Além disso, trombocitopenia após cirurgia está consistentemente associada a pior prognóstico.

Indicações

Profilaxia para cirurgias

Em grandes cirurgias ou procedimentos invasivos, como punção lombar, anestesia peridural, biópsia do fígado, endoscopia com biópsia, instalação de cateter venoso central e drenagem torácica, entre outros, a abordagem sugerida é trazer a contagem de plaquetas para valores acima de 50.000/μL. Em intervenções cirúrgicas em locais tidos como críticos, como cirurgias oculares e neurocirurgias, o recomendado é elevar a contagem de plaquetas para valores acima de 100.000/μL.

Indicações terapêuticas (hemorragia ativa)

A necessidade de concentrado de plaquetas na presença de trombocitopenia (plaquetas < 100.000/μL) ou defeitos funcionais (inclusive iatrogênicos) das plaquetas depende da natureza e do local da hemorragia, da presença ou ausência de distúrbios de coagulação associados, bem como da condição clínica do paciente, como indicado a seguir:

- Em pacientes submetidos a transplante autólogo de células-tronco de sangue periférico, desde que o paciente esteja clinicamente estável, independentemente da contagem de plaquetas.
- Pacientes cirúrgicos com sangramento geralmente necessitam de transfusão de plaquetas se a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/μL e raramente se a contagem estiver entre 50.000 e 100.000/μL.

- Durante transfusões sanguíneas maciças, quando o volume de concentrado de hemácias transfundido é aproximadamente o dobro da volemia sanguínea do paciente e a contagem de plaquetas esperada é de 50.000/ μ L. O limiar transfusional sugerido é, portanto, 75.000/ μ L em pacientes com sangramento ativo, a fim de garantir uma margem de segurança e evitar que a contagem de plaquetas caia abaixo de 50.000/ μ L, que é o limiar crítico para a hemostasia.
- Circulação extracorpórea: recomenda-se que as transfusões de plaquetas sejam reservadas para pacientes que, ao final da cirurgia, apresentem sangramento não relacionado com a cirurgia principal ou outros distúrbios da coagulação. A contagem de plaquetas não é um indicativo principal nesses casos, uma vez que esses pacientes têm alterações secundárias da função plaquetária.
- Na coagulação intravascular disseminada, com presença de hemorragia de grande monta e trombocitopenia, além de tratar a doença subjacente e restaurar os níveis normais dos fatores de coagulação, a contagem de plaquetas deve ser monitorada e devem ser realizados exames do estudo da coagulação (TP, TTPa, fibrinogênio, antitrombina). Não existe consenso sobre a contagem ideal de plaquetas nesses casos; contudo, na presença de sangramento importante, é aconselhável manter a contagem em torno de 50.000/ μ L.
- Distúrbios da função plaquetária (congenita ou adquirida): transfusões de plaquetas são indicadas apenas em casos de hemorragia perioperatória.
- Trombocitopenia autoimune: a transfusão de plaquetas só é indicada em casos de plaquetopenia de grandes dimensões e/ou hemorragias graves (por exemplo, intracranianas, gastrointestinais, etc.).
- Púrpura pós-transfusão: plaquetas devem ser usadas apenas como uma tentativa de tratar a hemorragia grave na fase aguda e enquanto se espera por uma resposta à imunoglobulina intravenosa.

A dose preconizada para transfusão de plaquetas é de 1 unidade de concentrado de plaquetas para cada 7 a 10kg de peso do paciente. Pode-se, porém, considerar a contagem de plaquetas desejada dependendo da presença ou ausência de sangramento.

A dose de plaquetas também pode ser calculada de maneira mais detalhada, identificando-se o incremento plaquetário desejado (IP), levando-se em conta a volemia sanguínea (VS) e o sequestro esplênico estimado (aproximadamente 33%), utilizando-se para isso a seguinte fórmula, em que F é o fator de correção (0,67):

$$\text{Dose } (\times 10^9) = \text{IP} \times \text{VS}/\text{F}$$

O tempo de infusão da dose de concentrado de plaquetas deve ser de aproximadamente 30min em pacientes adultos ou pediátricos, não excedendo a velocidade de infusão de 20 a 30mL/kg/h. É essencial monitorizar a eficácia das transfusões de plaquetas, a fim de orientar o uso de transfusões subsequentes. Para isso, sugere-se solicitar a contagem de plaquetas antes, 1h depois e 20 a 24h após a transfusão.

Plasma fresco congelado

O PFC consiste na porção acelular do sangue obtida por centrifugação, a partir de uma unidade de sangue total, e transferência em circuito fechado para uma bolsa satélite, embora também possa ser obtido a partir do processamento em equipamentos automáticos de aferese. O PFC preparado a partir de unidades de sangue total e aquele proveniente de aferese são terapeuticamente equivalentes em termos de hemostasia e de efeitos colaterais.

Basicamente, o PFC é constituído de água, proteínas (albumina, globulinas, fatores de coagulação e outras), carboidratos e lipídios. É completamente congelado até 8h após a coleta e mantido, no mínimo, a -18°C , recomendando-se a temperatura de -25°C ou menos. Sua validade entre -25 e -18°C é de 12 meses; se congelado em temperaturas inferiores a -25°C , sua validade é de 24 meses. O congelamento permite a preservação dos fatores de coagulação, complemento, albumina, imunoglobulinas, outras proteínas e sais minerais, além de manter constantes suas propriedades. O componente assim obtido contém, pelo menos, 70UI de fator VIII/100mL e quantidades semelhantes dos outros fatores lábeis e inibidores naturais da coagulação.

A unidade de plasma deve apresentar volume superior a 180mL quando utilizado para fins transfusionais, além de não conter anticorpos eritrocitários irregulares de importância clínica. Por convenção, cada mililitro de PFC tem 1U de atividade dos fatores de coagulação.

Indicações

A transfusão de PFC é indicada nas seguintes situações:

- Correção de deficiências congênitas dos fatores de coagulação para os quais não haja um concentrado específico ou de deficiências adquiridas de múltiplos fatores da coagulação quando o TP ou TTPa, expresso como uma relação, é superior a 1,5, nas seguintes circunstâncias:
 - Fenômenos hemorrágicos em pacientes com doença hepática.

- Prevenção de hemorragias, no caso de procedimentos invasivos ou cirurgias, em pacientes com doença hepática.
- Em pacientes que estão sendo tratados com antagonistas da vitamina K e na presença de hemorragia grave, intracraniana ou em preparação para cirurgia que não possa ser adiada.
- Pacientes com coagulação intravascular disseminada e sangramento ativo, sempre em associação com a correção da causa subjacente.
- Correção de sangramento microvascular em pacientes submetidos a transfusão maciça. Se TP e TTPa não puderem ser obtidos em um prazo razoável, o PFC poderá ser transfundido empiricamente em qualquer caso, na tentativa de interromper o sangramento.
- Deficiências de um único fator de coagulação, na ausência do concentrado específico (por exemplo, deficiência do fator V), na presença de hemorragia ativa ou para evitar sangramentos, no caso de cirurgias ou procedimentos invasivos.
- Tratamento de microangiopatias trombóticas (púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica, elevação das enzimas hepáticas).

O uso inadequado desse componente relacionado a indicações incorretas e imprecisas e para as quais há alternativas mais seguras e eficazes frequentemente resulta em exposição desnecessária do paciente aos riscos transfusionais. Na transfusão de PFC, além dos riscos associados à contaminação viral e outros patógenos transmissíveis pelo sangue, merecem especial atenção as complicações transfusionais relacionadas a anafilaxia e reações alérgicas, lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI) e hemólise a partir de anticorpos presentes no plasma transfundido. Existem algumas situações clínicas bem estabelecidas de uso inapropriado e incorreto de PFC. Justificativas imprecisas para o uso do PFC para melhorar e acelerar processos de cicatrização ou repor sangue total antes da utilização devem ser abandonadas e não são reconhecidas como indicações aceitáveis. Além disso, o tratamento de coagulopatias apropriadamente corrigidas com administração de vitamina K, crioprecipitado ou reposição de fatores específicos da coagulação a partir de hemoderivados deve ser feito a partir da utilização de medidas específicas, visando à maior eficácia terapêutica e ao menor risco.

Dose e modo de administração

O volume de PFC a ser transfundido depende do peso e das condições clínicas e hemodinâmicas do paciente. A

utilização de 10 a 20mL de PFC por quilo de peso aumenta em 20 a 30% os níveis dos fatores de coagulação do paciente, atingindo níveis hemostáticos.

Para definir o intervalo entre as doses de PFC, deve-se considerar o objetivo da reposição e identificar a deficiência que se deseja corrigir, respeitando a meia-vida do fator de coagulação que desejamos repor. Para fatores com meia-vida longa (fator XI, por exemplo), a repetição da dose a cada 24h por vários dias pode produzir grande aumento desse fator nos níveis plasmáticos do paciente. Por outro lado, a reposição de fatores com meia-vida curta pode necessitar de repetição mais frequente da dose calculada para o paciente. Portanto, a definição do intervalo entre as doses está correlacionada com o objetivo da reposição de PFC e a meia-vida dos fatores de coagulação.

Antes de ser utilizado para transfusão, o PFC deve ser completamente descongelado em banho-maria a 37°C ou em equipamentos apropriados. Caso seja descongelado em banho-maria, deve ser envolto em saco plástico de modo a evitar o contato direto da bolsa, em especial do ponto de entrada, com a água. O banho-maria deve ser limpo diariamente e preenchido com água para laboratório. Uma vez descongelado, deve ser usado em no máximo 6h após o descongelamento, se mantido à temperatura ambiente, ou em até 24h, se mantido em refrigeração (2 a 6°C). Após o descongelamento não pode haver recongelamento. Na transfusão de plasma, todos os cuidados relacionados à transfusão de hemocomponentes devem ser seguidos criteriosamente. O tempo máximo de infusão deve ser de 1h.

Contraindicações

As contraindicações absolutas ao uso do PFC são intolerância ao plasma e seus componentes e deficiência congênita de imunoglobulina A (IgA) na presença de anticorpos anti-IgA. Contraindicações relativas são insuficiência cardíaca e edema pulmonar.

Crioprecipitado

Crioprecipitado é um hemocomponente rico em fatores lábeis da coagulação, como fator VIII e fibrinogênio. É constituído pela fração do plasma insolúvel ao frio, obtida a partir do PFC. Para a sua produção, é necessário descongelar uma unidade de PFC a uma temperatura de 1 a 6°C. Após o descongelamento, retira-se o plasma sobrenadante, deixando-se na bolsa a proteína precipitada e 10 a 15mL desse plasma. O material resultante é então recongelado no período de 1h e tem validade de 1 ano; se permanecer conservado à temperatura de -30°C, sua

validade será de 2 anos. O produto final deverá conter 80UI de fator VIII e 150mg/dL de fibrinogênio em todas as unidades analisadas.

Recomenda-se utilizar uma unidade de crioprecipitado para cada 5kg de peso do paciente. O fibrinogênio possui meia-vida entre 4 e 6 dias e a recuperação transfusional é de 50%.

O crioprecipitado é hoje considerado a principal fonte de fibrinogênio concentrado. Sua infusão pode ser realizada a partir de bolsas individuais ou reunidas em um *pool*, devido ao seu pequeno volume.

Suas principais indicações são no tratamento da hemofilia A, deficiência de fibrinogênio congênito ou adquirido ($< 100\text{mg/dL}$), deficiência de fator VIII, complicações obstétricas ou outras situações associadas com o consumo aumentado de fibrinogênio, como coagulação intravascular disseminada. Pode ainda ser benéfico no tratamento de tendências hemorrágicas associadas à uremia, com a finalidade de diminuir o tempo de sangramento e interromper o sangramento, mas essa opção está sendo substituída pelo tratamento com eritropoetina, acetato de desmopressina ou estrógenos conjugados.

O crioprecipitado pode ser utilizado também para repor o fator de von Willebrand em pacientes que não têm indicações de acetato de desmopressina ou que não respondem ao seu uso, quando não se dispuser de concentrado específico do fator de von Willebrand ou de concentrados de fator VIII ricos em multímeros de von Willebrand.

Ao administrar o crioprecipitado, deve-se tomar alguns cuidados. Por exemplo, quando altas quantidades são transfundidas, o nível de fibrinogênio do indivíduo deve ser monitorizado, pois o paciente pode apresentar hiperfibrinogenemia, ocasionando aumento do risco de tromboembolia.

Granulócitos

O concentrado de granulócitos caracteriza-se por uma suspensão de granulócitos em plasma obtido por aferese. Esse componente deverá conter, no mínimo, 1.010 granulócitos em pelo menos 90% das unidades avaliadas e possui validade de apenas 24h, devendo ser conservado a uma temperatura de 20 a 24°C.

Os concentrados de granulócitos têm uma aplicação clínica muito limitada, sendo indicados para pacientes portadores de leucopenia grave (número de granulócitos abaixo de $1.000/\text{mm}^3$) e que apresentam quadros infecciosos refratários ao uso de antimicrobianos. Sempre que possível, deve-se verificar a compatibilidade do sistema HLA entre doador e receptor, pois o risco de isoimunização é grande.

A utilização de concentrado de granulócitos está em declínio, uma vez que a antibioticoterapia apropriada pode ser mais eficaz que transfusões de granulócitos em pacientes neutropênicos com infecção. Não há consenso sobre a dose e duração dessa terapia; entretanto, existem relatos sobre pacientes em que é necessário um mínimo de quatro dias de terapia para demonstrar algum efeito benéfico.

Albumina

A albumina humana é uma proteína altamente solúvel, simétrica, heterogênea, com peso de aproximadamente 67.000 daltons, composta de 584 aminoácidos. A albumina endógena, mesmo possuindo forte carga elétrica negativa, apresenta locais de ligação para cátions e ânions orgânicos ou inorgânicos e transporta substâncias endógenas como ácidos graxos de cadeia longa, bilirrubina, fosfolipídios, esteroides, cátions metálicos, cálcio e cobre.

A albumina é a maior proteína produzida pelo fígado. Um indivíduo com aproximadamente 70kg armazena cerca de 300g de albumina em seu organismo. Cerca de 40% da albumina endógena está distribuída no intravascular; os 60% restantes estão no espaço intersticial (extravascular e extracelular).

Um grama de albumina é suficiente para drenar 18mL de água do espaço intersticial para o espaço intravascular. Sua meia-vida é de 16h e 90% da albumina administrada permanece no espaço intravascular até 2h após a infusão. Sua eliminação total leva de 15 a 20 dias, sendo a taxa de extravasamento transcápilar de 4,5% por hora, com meia-vida de distribuição de 15h e taxa de degradação de 3,7% por dia.

A solução de albumina é obtida a partir do plasma de doadores através do sangue total ou de plasmáfereze. Como produto industrializado, é produzida a partir de grandes quantidades de plasma submetidas a fracionamento por álcool a frio e subsequente aquecimento a 60°C por 10h. Em virtude desse processo de aquecimento, esses produtos não oferecem riscos de transmissão de doenças virais. O produto é encontrado em soluções a 5% (frascos de 500mL), as quais têm pressão coloidosmótica semelhante à do plasma, ou a 25% (frascos de 50mL), que é considerada hipertônica, devendo ser conservada a uma temperatura de 1 a 5°C, com período de armazenamento de 5 anos.

A albumina tem indicações muito precisas e seu uso é limitado pelo alto custo e pela possibilidade de substituição por coloides semissintéticos. A albumina humana pode ser usada no tratamento de pacientes que requerem expansão de volume, assim como para queimaduras extensas, sepse grave com hipoalbuminemia e grandes cirurgias com amplas perdas líquidas para o terceiro espaço, como nas peritonites, obstrução intestinal, ascite e insu-

ficiência hepática fulminante. Também pode ser utilizada, assim como a fração proteico-plasmática, juntamente com diuréticos, para induzir diurese em pacientes com baixa dosagem de proteína total ou perda proteica.

Apesar das indicações, estudos multicêntricos têm demonstrado que não há efeito benéfico quando se compara a albumina com solução salina quanto à perfusão, disfunção orgânica, edema tecidual, mortalidade, morbidade ou diminuição dos dias de internação.

As contraindicações ao seu uso são mobilização de ascite, terapia única para desidratados, suporte nutricional, melhoria de cicatrização no período pós-operatório e para correção de hipoproteinemias associadas a hepatopatias ou enteropatia com perda proteica.

Imunoglobulina

É encontrada sob a forma de frações de gamaglobulinas do plasma de vários doadores e contém anticorpos contra diversos agentes infecciosos. É indicada para os casos de hipogamaglobulinemia e agamaglobulinemia e também como agente imunomodulador no tratamento de pacientes portadores de algumas doenças autoimunes. Existem também as imunoglobulinas específicas que possuem anticorpos em elevados títulos contra determinado agente, como a imunoglobulina antitetânica, antipertússis, antiparotidite, entre outras. Imunoglobulinas atuando pelo mecanismo da imunização passiva agem apenas por algumas semanas.

Concentrado de fator VIII

É obtido por processamento industrial do plasma, sendo indicado para pacientes portadores de hemofilia A e também para portadores da doença de von Willebrand, uma vez que o concentrado de fator VIII apresenta em sua composição o fator de von Willebrand.

Para o cálculo da dose utiliza-se a seguinte fórmula:

- Dose do fator VIII (UI) = peso corporal (kg)/2 × aumento desejado do nível plasmático de fator VIII (U/dL)

A dose necessária e a duração do tratamento dependem da hemorragia a ser tratada.

Concentrado de fator IX

É preparado a partir de técnicas de fracionamento do plasma. Apresenta em sua composição, além do fator IX, os fatores II, VII e X. É indicado para o tratamento de pacientes portadores de hemofilia B (deficiência do fator IX), pacientes hemofílicos que desenvolvem inibidores (anticorpos) para os fatores VIII e IX e também nas deficiências dos fatores II, VII e X.

Para o cálculo da dose utiliza-se a seguinte fórmula:

- Dose de fator IX (UI) = peso corporal (kg) × aumento desejado do nível plasmático do fator IX (U/dL)

Algumas situações na prática clínica hemoterápica exigem cuidados adicionais na transfusão dos hemocomponentes, dentre os quais podemos citar desleucocitação, irradiação, lavagem com solução salina e fenotipagem.

Desleucocitação

É um procedimento realizado por meio de filtros específicos para remoção de leucócitos de um componente sanguíneo celular (eritrócitos e plaquetas). Uma unidade de sangue total contém cerca de 2 a 3×10^9 leucócitos. O componente desleucocitado deve conter menos de 5×10^9 leucócitos. Com esse procedimento, ocorre redução de 99% dos leucócitos no produto inicial, restando no produto final menos de 5×10^9 leucócitos.

A desleucocitação é indicada na prevenção de complicações relacionadas à transfusão de hemocomponentes alogênicos em decorrência da exposição do receptor aos leucócitos do doador.

Irradiação

A irradiação dos hemocomponentes é realizada para prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão, complicação imunológica usualmente fatal causada pela enxertia e expansão clonal dos linfócitos do doador em receptores suscetíveis. Com a finalidade de prevenir essa complicação, os hemocomponentes celulares (concentrado de hemácias e de plaquetas) devem ser submetidos à irradiação gama na dose de pelo menos 2.500cGy (25Gy), objetivando evitar a proliferação dos linfócitos T.

Lavagem com solução salina

É obtida por meio de lavagem dos hemocomponentes celulares (eritrócitos e plaquetas) com solução isotônica de cloreto de sódio estéril em quantidades suficientes (1 a 3L), com a finalidade de eliminar a maior quantidade possível de plasma. Esse procedimento é realizado no banco de sangue e/ou em unidade de hemoterapia por meio de fluxo laminar.

Aquecimento de hemocomponentes

O aquecimento de hemocomponentes é feito em equipamentos especiais e em temperatura controlada. Suas principais indicações são:

- Paciente adulto que receberá sangue ou plasma em velocidade superior a 15mL/kg/h por mais de 30min.
- Paciente pediátrico que receberá sangue ou plasma em velocidade superior a 15mL/kg/h.
- Transfusões maciças (administração aguda de volume superior a uma vez e meia a volemia do paciente, ou reposição com sangue estocado equivalente ao volume sanguíneo total de um paciente, em 24h).
- Pacientes portadores de fenômeno de Raynaud.

As contraindicações são que os componentes plaquetários não devem ser aquecidos devido à alteração de sua função.

FISIOLOGIA

No ser humano, a Hb é composta de duas cadeias α e duas cadeias β , cada uma abrigando uma ligação do grupo heme de oxigênio. Assim, cada molécula de Hb é capaz de se ligar a até quatro moléculas de oxigênio; dessa maneira, o oxigênio é transportado pela Hb dissolvida no plasma, compondo o sangue arterial.

O transporte de oxigênio (DO_2) para os tecidos está diretamente relacionado à concentração de Hb; logo, qualquer queda na concentração de Hb reduziria o transporte de oxigênio aos tecidos. Como a Hb é quase totalmente saturada com o oxigênio, a maneira mais fácil de aumentar o DO_2 para os tecidos é aumentar sua concentração.

A anemia está associada com as adaptações fisiológicas que diminuem substancialmente a concentração de Hb no DO_2 para os tecidos. Estudos em indivíduos saudáveis demonstraram que, quando mantida a volemia, uma diminuição *aguda* da concentração de Hb (chegando a 4 a 5g/dL) é bem tolerada, sem nenhum sinal de hipóxia tecidual. Nesses casos, a resposta circulatória caracteriza-se por diminuição da resistência vascular sistêmica e aumento da frequência cardíaca, podendo-se observar também aumento da pré-carga e redução da pós-carga em virtude da menor viscosidade sanguínea. Estudos em animais comprovaram que a viscosidade sanguínea diminuída é importante para manter a perfusão microvascular e a densidade capilar funcional.

Estudos analisando a eficácia das transfusões sanguíneas em aumentar a oxigenação tiveram resultados diversos. Uma revisão em 18 estudos mostrou que a concentração de Hb aumentou após transfusão em todos os estudos. Observou-se crescimento do DO_2 para os tecidos em 14 estudos, mas a elevação do consumo de oxigênio (VO_2), o que realmente interessa, foi detectada em apenas 5 estudos. Uma explicação plausível pode ser a falta de

uma real necessidade de transfusão na maioria dos pacientes nesses estudos, pois a administração de sangue não é suscetível a incrementar um VO_2 que já está dentro da normalidade.

Espera-se que novas pesquisas sobre a tolerância dos níveis de anemia proporcionem melhores indicadores para orientar as decisões de transfusão, identificando aqueles pacientes mais suscetíveis a se beneficiarem de sangue, bem como um número muito maior daqueles que não necessitam de transfusão e são prejudicados por ela.

FISIOPATOLOGIA

Aumento do débito cardíaco

A anemia acarreta um declínio proporcional na viscosidade do sangue, o que eleva o retorno venoso para o coração. Isso, por sua vez, aumenta a pré-carga do ventrículo esquerdo, diminui a resistência vascular sistêmica e também a pós-carga ventricular esquerda, fazendo com que o desempenho do ventrículo esquerdo seja maior, incrementando o débito cardíaco.

Em pacientes hígidos, a frequência cardíaca aumenta já nos estágios iniciais de anemia dilucional. Em pacientes anestesiados, o aumento compensatório do débito cardíaco já se inicia na fase inicial da anemia aguda normovolêmica, predominantemente em razão de um maior volume de ejeção do ventrículo esquerdo.

Aumento da extração arteriovenosa de oxigênio

No que se refere à microcirculação, a diminuição da viscosidade do sangue implica homogeneização e redistribuição do fluxo sanguíneo regional, o que permite aumento da taxa de extração de oxigênio.

Transporte de oxigênio aos tecidos

O DO_2 começa a diminuir com valores de Ht inferiores a 25% (o que corresponde a uma concentração de Hb de 8g/dL), pois, com valores de Ht de 25% ou menos, a compensação da anemia dilucional pelo aumento do débito cardíaco entra em exaustão e o DO_2 começa a diminuir.

Limites de tolerância à anemia

Em situações extremas de anemia dilucional, o DO_2 cai abaixo de um valor crítico (DO_2 crítico) e a quantidade de oxigênio entregue aos tecidos torna-se insuficiente para

atender à demanda ou VO_2 , começando então a declinar, indicando o início de hipóxia tecidual e comprometimento celular e orgânico, com consequentemente morte celular.

O valor de Hb que corresponde a uma diminuição do VO_2 é chamado de “crítico da hemoglobina” (Hb crítico) e reflete o limite fisiológico da anemia. Um experimento demonstrou que a persistência de DO_2 crítico sem qualquer tratamento leva à morte em menos de 3h. Tanto o DO_2 crítico quanto a Hb crítica variam entre os indivíduos e são influenciados por diferentes condições fisiológicas.

O fator limitante de tolerância à anemia é a oxigenação do miocárdio, responsável pela compensação hemodinâmica. Quando o DO_2 crítico é atingido, o desempenho do miocárdio diminui, acometendo a oxigenação global do organismo. Enquanto o DO_2 crítico reflete a tolerância de anemia de todo o organismo, determinados órgãos (cérebro, rins, órgãos esplênicos) podem atingir o seu DO_2 crítico específico em uma fase mais precoce da anemia dilucional, demonstrando que a oxigenação de um único órgão pode ser criticamente prejudicada quando comparada com outros.

Efeitos da transfusão no transporte do oxigênio e oxigenação dos tecidos

A transfusão de concentrados de hemácias destina-se a aumentar a oxigenação dos tecidos e, portanto, o DO_2 .

Transporte de oxigênio global

A transfusão de eritrócitos, além de acarretar uma crescente elevação do teor de oxigênio no sangue arterial, aumentar o Ht e a viscosidade sanguínea, também neutraliza os efeitos da anemia aguda no ventrículo esquerdo, tanto na pré quanto na pós-carga, além de minimizar os principais mecanismos de compensação da anemia. Como consequência, o débito cardíaco pode diminuir mesmo quando não há aumento do DO_2 após a transfusão de eritrócitos.

Uma revisão de 18 estudos clínicos investigou os efeitos da transfusão de concentrado de hemácias na relação DO_2/VO_2 em pacientes criticamente doentes. Em todos esses estudos, o Ht e o teor de oxigênio no sangue arterial puderam ser elevados por meio de transfusões de eritrócitos; no entanto, documentou-se aumento do DO_2 em apenas 14 estudos e somente 5 estudos observaram aumento do VO_2 .

Uma transfusão de eritrócitos pode aumentar o VO_2 , dependendo do grau de prejuízo da oxigenação dos tecidos,

ou seja, na existência de hipóxia tecidual, choque e anemia com volemia normal.

Oxigenação dos tecidos

Na microcirculação, o oxigênio é liberado para os tecidos através de microvasos (capilares e arteríolas). Além do DO_2 por convecção, concentrados de hemácias também parecem contribuir para a oxigenação dos tecidos, mantendo a perfusão microvascular.

A transfusão de eritrócitos demonstrou aumentar a densidade capilar funcional em prematuros anêmicos e em adultos na UTI com sepse com função microvascular prejudicada. Em pacientes com traumatismo cranioencefálico ou hemorragia subaracnoide, a transfusão de eritrócitos e a manutenção do valor de Ht superior a 30% foram relacionadas à melhora da perfusão cerebral e, consequentemente, da oxigenação do tecido cerebral.

RISCOS E COMPLICAÇÕES

Embora seja considerada uma prática clínica comum e amplamente disseminada, a transfusão sanguínea alogênica é, essencialmente, uma forma de transplante de órgão. Os riscos da transfusão têm sido reconhecidos de longa data, como evidenciado desde os séculos XVII e XVIII na Inglaterra e França.

Os riscos transfusionais podem ser classificados em infecciosos e não infecciosos:

- Infecciosos:
 - *Infeções virais*: hepatites A, B, C, E e G; HIV-1 e 2; HTLV-1 e 2; herpesvírus humano-8; citomegalovírus; vírus Epstein-Barr; parvovírus B-19.
 - *Infeções bacterianas*: sífilis, contaminações bacterianas.
 - *Infeções parasitárias*: malária, babesiose, doença de Chagas.
 - *Agentes ainda não descobertos*: patógenos emergentes.
- Não infecciosos:
 - Imunológicos:
 - Falência de múltiplos órgãos.
 - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).
 - Infecções pós-operatórias.
 - Sepses associadas a transfusão.
 - Risco aumentado de ocorrência de câncer.
 - *Down-regulation* de macrófagos e função de células T.
 - Doença do hospedeiro contra o enxerto associada com a transfusão.

- Reações transfusionais hemolíticas.
- Reações anafiláticas e alérgicas.
- Não imunológicos:
 - Erros transfusionais.
 - Reações transfusionais febris não hemolíticas.
 - Púrpura pós-transfusão.
 - Reações transfusionais hemolíticas (não imunológicas).
 - Riscos de sangue estocado por longos períodos (oclusão microcirculatória, falta de eficácia).
 - Sobrecarga circulatória.
 - Sobrecarga do íon ferro.
 - Reações hipotensivas.
 - Distúrbios metabólicos (toxicidade pelo citrato, hipocalcemia, hipercalcemia, acidose, hiperamoniemia).
 - Hipotermia.

Resultados piores e/ou desfavoráveis em pacientes transfundidos são um tema repetidamente observado em estudos comparando pacientes transfundidos e não transfundidos em vários cenários e diferentes populações, incluindo pacientes críticos, idosos, cirurgia cardíaca, trauma, cirurgia ortopédica e pacientes coronarianos agudos. Nesses estudos, pacientes que receberam transfusões alogênicas tiveram maior taxa de mortalidade, maior risco de admissão na UTI, maior permanência hospitalar e na UTI, maior taxa de infecção pós-operatória, maior risco de desenvolvimento de SDRA, maior incidência de fibrilação atrial e maior risco de eventos isquêmicos quando comparados com pacientes não transfundidos (Tabela 28.1).

Outros eventos adversos associados à transfusão sanguínea, como quadros hemorrágicos não controlados ou de difícil controle, podem levar ao desenvolvimento de hipotermia, coagulopatia e acidose, conhecidas como a tríade letal. Essas alterações estão associadas com aumento significativo da mortalidade e contribuem para um ciclo chamado de “ciclo vicioso sangrento” que rapidamente resulta em morte, a menos que a hemorragia seja contida e as anormalidades corrigidas.

Hipotermia

Em geral, os hemoderivados são armazenados entre 1 e 6°C. A infusão de líquidos sem aquecimento prévio ou inadequadamente aquecidos é uma causa conhecida de hipotermia e pode contribuir com inúmeras consequências adversas, como vasoconstrição periférica, acidose metabólica, coagulopatia, infecções, morbidade cardíaca, entre outras. Além disso, a hipotermia também está associada a uma série de complicações, como diminuição do meta-

bolismo do citrato, redução da metabolização hepática, menor depuração de drogas, diminuição da síntese de proteínas de fase aguda pelo fígado e decréscimo da produção dos fatores de coagulação.

Em relação à cascata da coagulação, a hipotermia reduz em 10% a atividade dos fatores de coagulação para cada 10°C a menos na temperatura, prolongando com isso o tempo de coagulação em temperaturas abaixo de 33°C e levando a uma diminuição da capacidade de formar coágulos estáveis, o que é extremamente crítico em pacientes com hemorragias.

Em pacientes que necessitam de transfusão maciça, a hipotermia pode ser evitada elevando-se a temperatura ambiente, aquecendo-se o corpo com cobertores, lâmpadas de aquecimento ou mantas térmicas, utilizando-se gases aquecidos e umidificados para os ventiladores e aquecedores de fluidos para todos os líquidos administrados.

Coagulopatia

Uma série de anormalidades hemostáticas pode se desenvolver em pacientes que necessitam de transfusão maciça.

A coagulopatia nesses pacientes é causada por uma combinação de diluição e consumo dos fatores de coagulação, além de hiperfibrinólise. Para tentar prevenir essas anormalidades da coagulação, realiza-se uma série de testes de triagem em que se verifica o tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina, tempo de trombina e contagem de plaquetas e fibrinogênio. Já se comprovou que os fatores de coagulação V e VIII se deterioram com o tempo de armazenamento do sangue.

Coagulopatia do trauma e mecanismos

A coagulopatia relacionada ao trauma é relacionada à soma de vários fatores, como gravidade da lesão, perda de sangue, esgotamento dos fatores de coagulação, fibrinólise, hipotermia, hipocalcemia, acidose e evolução do paciente em relação às lesões traumáticas iniciais e ao tratamento.

A identificação precoce e o manejo adequado da coagulopatia podem ajudar a controlar melhor os quadros hemorrágicos e representam um passo importante na redução da mortalidade associada às lesões traumáticas.

Alterações eletrolíticas Hipocalcemia e hipercalcemia

A concentração de potássio no sangue estocado aumenta quando este é armazenado, podendo variar de 7 a 77mEq/L.

Tabela 28.1 – Resultados adversos associados com transfusão

Definição da população	Resultados associados com transfusão	Estudos
Cirurgia cardíaca	Maior incidência de infecção bacteriana	Leal-Noval et al., 2001
	Maior risco de desenvolver fibrilação atrial	Chelemer et al., 2002
	Maior incidência de infecções	Engoren et al., 2002
	Maior taxa de mortalidade	Koch et al., 2006
	Maior risco de insuficiência renal	Murphy et al., 2007
	Suporte respiratório prolongado	
	Complicações cardíacas e eventos neurológicos	
	Redução da sobrevida a longo termo	
	Maior risco de morte em 30 dias	
Cirurgia colorretal	Maior risco de infecção pós-operatória e sepse intra-abdominal	Chang et al., 2000
Pacientes críticos (UTI)	Aumento da mortalidade geral e na UTI (14 e 28 dias)	Vincent et al., 2002
	Maior taxa de mortalidade	Corwin et al., 2004
	Maior permanência hospitalar	Gong et al., 2005
	Maior número de complicações	Shorr et al., 2005
	Maior risco de desenvolvimento de SDRA	Taylor et al., 2006
	Maior incidência de infecções na corrente sanguínea	Zilberberg et al., 2007 e 2008
	Maior risco de infecções nosocomiais	
Infarto/isquemia do miocárdio	Aumento da mortalidade em 30 dias se o Ht na internação for > 36%	Wu et al., 2001
	Aumento da mortalidade em 30 dias	Rao et al., 2004
	Maior risco de morte intra-hospitalar	Jani et al., 2007
Ortopédicos	Maior risco de pneumonia e infecções bacterianas	Carson et al., 1999
	Maior risco de infecção	Innerhofer et al., 2005
	Aumento no tempo de internação hospitalar	Weber et al., 2005
Hemorragia subaracnoide	Maior risco de vasoespasma	Smith et al., 2004
Trauma	Maior risco de desenvolver infecções	Claridge et al., 2002
	Aumento da mortalidade	Malone et al., 2003
	Aumento do risco de admissão em UTI	Dunne et al., 2004
	Aumento do tempo de internação hospitalar	Silverboard et al., 2005
	Maior incidência de SIRS	
	Maior risco de desenvolver SDRA	

Adaptado de Shander e Goodnough¹.

Isso decorre da inativação da bomba de ATPase na membrana celular.

As concentrações de potássio são aumentadas pela irradiação e reduzidas por lavagem. Após a infusão de sangue, a bomba de ATPase é restaurada, os eritrócitos iniciam um metabolismo ativo e absorvem o potássio intracelular.

Problemas clínicos relacionados à hipercalemia decorrente de transfusão são menos comuns em adultos que em crianças e neonatos. Quando associados, acometem pacientes que apresentam insuficiência renal subjacente, falência renal ou lesões graves dos tecidos, principalmente rabdomiólise e mionecrose. O risco maior está associado a uma rápida transfusão por meio de um cateter

venoso central que pode acarretar parada cardíaca hipercalemica em populações vulneráveis, incluindo adultos criticamente doentes, e/ou hipercalemia prévia.

A hipocalemia é secundária a múltiplos mecanismos, como na restauração da membrana dos eritrócitos e da bomba ATPase, o que permite a entrada de potássio nos eritrócitos e a liberação de aldosterona, hormônio anti-diurético e catecolaminas. A alcalose metabólica é resultante da infusão de soluções pobres em potássio, como cristaloides, plaquetas e PFC.

As concentrações séricas de potássio no plasma devem ser cuidadosamente monitorizadas em pacientes que necessitam de transfusão maciça e velocidade de transfusão rápida.

Hipocalcemia e hipomagnesemia

O sangue armazenado é anticoagulado com citrato que se liga ao cálcio. Cada unidade contém 3g de citrato. O fígado adulto saudável metaboliza 3g de citrato a cada 5min.

Taxas de transfusão superiores a uma unidade a cada 5min ou função hepática comprometida por hipotermia ou doença hepática preexistente podem ocasionar hipocalcemia relacionada a toxicidade por citrato. Os sinais de toxicidade por citrato incluem tetania, prolongamento do intervalo QT, redução da contratilidade miocárdica, hipotensão arterial e elevação da pressão venosa central.

Esses pacientes podem desenvolver hipocalcemia grave, resultando em sinais clínicos com intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, depressão circulatória decorrente da diminuição da contratilidade ventricular, hipotensão arterial resultante da diminuição da resistência vascular periférica, tremores musculares, atividade elétrica sem pulso e fibrilação ventricular.

A administração intravenosa de cálcio é o tratamento adequado dos sinais e sintomas clínicos de hipocalcemia.

O prolongamento do intervalo QT durante a transfusão maciça também pode estar relacionado com a hipomagnesemia; portanto, deve-se monitorizar tanto a concentração de cálcio como a de magnésio. Os baixos níveis de magnésio podem ser ocasionados pela infusão de volumes de líquidos pobres em magnésio, assim como a ligação do citrato com o magnésio.

ACIDOSE E ALCALOSE

O armazenamento do sangue em uma solução de CPDA leva a um pH de 7. Esse pH cai para 6,6 a 6,8 com o armazenamento entre 21 e 35 dias, em parte relacionado ao aumento da concentração de CO_2 . Como o citrato é metabolizado em bicarbonato, é comum que pacientes que necessitam de transfusão maciça desenvolvam alcalose metabólica. Portanto, a presença de acidose metabólica em pacientes que receberam transfusão é um indicador importante de hipoperfusão tecidual e não está relacionada com a administração de transfusão sanguínea.

A reversão da acidose com agentes alcalinizantes (bicarbonato de sódio) nesses pacientes deve ser usada como medida para prevenir a ocorrência de acidose metabólica grave, instabilidade hemodinâmica e insuficiência renal.

A acidose pode resultar em uma coagulopatia, pois altera os fatores de coagulação reduzindo a atividade do fator VII em mais de 90%, do fator VIIa em 55% e do fator Xa/Va (protrombinase) em 70%.

A produção de trombina, o principal mecanismo de hemostasia, é profundamente inibida pela acidose. Pacientes com insuficiência hepática que necessitam de transfusão maciça podem apresentar acidose metabólica muito mais grave e difícil de tratar, pois não conseguem metabolizar lactato nem converter citrato dos produtos sanguíneos em bicarbonato.

Transfusão sanguínea e falência de múltiplos órgãos

A transfusão sanguínea foi identificada como fator de risco para falência de múltiplos órgãos; em casos de trauma, foi associada com aumento da ocorrência de SIRS.

Estudos comprovaram que pacientes politraumatizados e transfundidos apresentaram pior prognóstico de SIRS em comparação a pacientes não transfundidos, além de também apresentarem maior período de internação. Para prevenir o agravamento ou a ocorrência de SIRS, a transfusão sanguínea nesses casos deve, se possível, ser evitada.

Transfusão sanguínea e mortalidade

A transfusão sanguínea nas primeiras 24h após o trauma tem sido associada com aumento da mortalidade. Um estudo analisou 15.534 pacientes por mais de três anos com todas as variáveis de choque e comprovou que a transfusão foi um forte preditor de mortalidade.

A mortalidade desses pacientes foi maior quando transfundidos precocemente (menos de 24h após o trauma), quando comparados com os transfundidos mais de 24h depois do trauma.

Em uma revisão sistemática da eficácia da transfusão em doentes críticos, foram analisados 45 estudos observacionais compreendendo 272.596 pacientes. Em 42 dos 45 estudos, mostrou-se que os riscos da transfusão superaram os benefícios. O risco foi neutro em dois estudos e os benefícios superaram os riscos em um subgrupo de um único estudo. Esses autores concluíram que os riscos e benefícios da transfusão devem ser analisados em cada paciente antes da transfusão.

Transfusão sanguínea e infecção

A imunossupressão é uma das consequências da transfusão sanguínea. Os mecanismos precisos relacionados à imunomodulação associada à transfusão permanecem incertos, mas incluem a transfusão associada ao microquimerismo, em que pequenas populações de leucócitos

alogênicos de doadores persistem por anos ou décadas nos receptores.

A imunomodulação associada à transfusão pode se manifestar como aumento do risco potencial de recorrência de câncer após cirurgia potencialmente curativa, bem como aumento da frequência de infecções bacterianas no pós-operatório.

Uma metanálise analisou a relação entre transfusão sanguínea e infecção bacteriana no pós-operatório. Foram analisados 20 artigos de revisão com 5.215 pacientes transfundidos, os quais comprovaram que a transfusão está associada com aumento significativo do risco de infecção bacteriana no pós-operatório de pacientes cirúrgicos e apresenta risco ainda maior de infecção em pacientes vítimas de trauma.

Outro estudo feito com 1.172 pacientes de trauma internados na UTI revelou que a transfusão sanguínea foi associada a uma taxa significativamente maior de infecção e mortalidade. O estudo confirmou que o risco de infecção aumentou em 5% para cada unidade de sangue transfundida, concluindo ainda que existe uma correlação dose-dependente entre o produto de transfusão sanguínea e os resultados adversos, como aumento da mortalidade e infusão em pacientes com trauma.

Lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão

Define-se TRALI como uma lesão pulmonar que ocorre até 6h após a transfusão sanguínea e não está claramente relacionada com outros fatores de risco para lesão pulmonar aguda ou SDRA. Recentemente, Marik e Corwin² propuseram expandir a definição para incluir o termo TRALI “retardada”, que ocorreria 6 a 72h após a transfusão.

O risco de desenvolver TRALI varia de acordo com o tipo de hemoderivado utilizado, na taxa de 1 caso para cada 5.000 unidades de concentrado de hemácias, 1 para cada 2.000 unidades de PFC e 1 para cada 400 unidades de plaquetas. Entretanto, recente estudo em uma população de UTI clínica mostrou que 8% dos pacientes transfundidos desenvolveram TRALI e o risco aumentava quase 3 vezes em pacientes que receberam PFC ou plaquetas.

Os pulmões de pacientes criticamente doentes são muito sensíveis aos efeitos da transfusão, de forma que mesmo pequenas quantidades de hemoderivados podem resultar em lesão pulmonar.

Pode ser difícil distinguir a TRALI da sobrecarga circulatória associada com a transfusão. A TRALI é um fenômeno no qual ocorre aumento da permeabilidade, enquanto a sobrecarga circulatória está relacionada a um

edema pulmonar hidrostático – um fenômeno de pressão. Diferenciar os dois pode ser difícil, embora medidas de disfunção diastólica ou “estiramento” cardíaco (como peptídeo natriurético tipo B) possam ser úteis.

É extremamente importante o médico estar atento às estratégias para reduzir as complicações relacionadas com a transfusão (Tabela 28.2). Algumas dessas estratégias podem ser implementadas por meio de protocolos, como o simples aquecimento de todo o sangue e hemoderivados transfundidos. Outras estratégias, como prevenção e tra-

Tabela 28.2 – Estratégias para reduzir as complicações associadas com transfusões maciças

Complicações	Estratégias para reduzir riscos
Hipotermia	Aquecimento do ambiente Aquecimento do paciente com cobertores, lâmpadas de calor Aquecimento os gases inspirados para umidificar os ventiladores Aquecimento de todos os fluidos e derivados de sangue antes de administrá-los
Coagulopatia e trombocitopenia	Transfusão de concentrado de hemácias, PFC e plaquetas na relação 1:1:1, quando indicado Fator VIIa recombinante, quando indicado
Anormalidades eletrolíticas	Monitorar potássio, cálcio, magnésio e corrigir quando necessário
Distúrbios ácido-base	Bicarbonato de sódio para acidose metabólica grave com instabilidade hemodinâmica ou falência renal
Falência de múltiplos órgãos	Cuidados de suporte
SIRS	Cuidados de suporte, minimizar transfusões após controle da hemorragia
Infecção	Manter elevado índice de suspeita clínica para permitir o diagnóstico precoce e o tratamento adequado (antibióticos, desbridamentos, etc.)
TRALI	Minimizar transfusões após controle da hemorragia Considerar o uso de concentrado de hemácias com menor tempo de armazenamento e PFC de homens e mulheres nulíparas

Adaptado de Sihler e Napolitano³.

tamento de coagulopatia e trombocitopenia, necessitarão ser modificadas, dependendo da população de pacientes (cirurgia, trauma, clínico), da causa da hemorragia e da capacidade de se obter um rápido controle da hemorragia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A transfusão maciça é uma modalidade terapêutica necessária no tratamento do choque hemorrágico grave; entretanto, não é isenta de complicações e o profissional deve estar atento a suas implicações. As complicações incluem hipotermia, coagulopatia, distúrbios ácido-base e eletrolíticos, risco aumentado de infecção, SIRS, TRALI e falência de múltiplos órgãos. Algumas dessas complicações podem ser atenuadas por cuidados básicos durante a transfusão e pelos princípios de ressuscitação hemostática. Após controle da hemorragia, uma prática restritiva de transfusão deve ser implementada para minimizar mais efeitos adversos da transfusão sanguínea.

REFERÊNCIAS

- SHANDER, A.; GOODNOUGH, L. T. Why an alternative to blood transfusion? *Crit. Care Clin.*, n. 25, p. 269, 2009.
- MARIK, P. E.; CORWIN, H. L. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit. Care Med.*, v. 36, n. 1, p. 3080-3084, 2008.
- SIHLER, K. C.; NAPOLITANO, L. M. Anemia of inflammation in critically ill patients. *J. Intensive Care Med.*, v. 23, n. 5, p. 295-302, 2008.

LEITURA COMPLEMENTAR

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, v. 20, n. 6, p. 864-874, 1992.

ANDREAS, P. et al. Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfus.*, v. 7, p. 250-258, 2009.

ARMAND, R.; HESS, J. R. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus. Med. Rev.*, v. 17, n. 3, p. 223-231, 2003.

ARYEH, S.; LAWRENCE, G. Why an alternative to blood transfusion? *Crit. Care Clin.*, v. 25, p. 261-277, 2009.

BERNARD, G. R. et al. Consensus Committee. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *J. Crit. Care*, v. 9, n. 1, p. 72-81, 1994.

BOCHICCHIO, G. V. et al. Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: a prospective, risk-adjusted study. *World J. Surg.*, v. 32, n. 10, p. 2185-2189, 2008.

BORMANIS, J. Development of massive transfusion protocol. *Transfusion and Apheresis Science*, v. 38, p. 57-63, 2008.

BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br. J. Haematol.*, v. 126, p. 11-28, 2004.

BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br. J. Haematol.*, v. 122, p. 10-23, 2003.

BRITISH SOCIETY FOR HAEMATOLOGY. British Committee for Standardization in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for transfusion for massive blood loss. *Clin. Lab. Haematol.*, v. 10, n. 3, p. 265-273, 1988.

BROHI, K.; COHEN, M. J.; DAVENPORT, R. A. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr. Opin. Crit. Care*, v. 13, n. 6, p. 680-685, 2007.

BROHI, K. et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion modulated through the protein C pathway? *Ann. Surg.*, v. 245, n. 5, p. 812-818, 2007.

BRYANT, B. J.; KLEIN, H. G. Pathogen inactivation: the definitive safeguard for the blood supply. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, v. 131, p. 719-733, 2007.

BUDEBERG, F.; SCHIMMER, B. B.; SPAHN, D. R. Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, v. 22, n. 3, p. 503-517, 2008.

BUNKER, J. P.; BENDIXEN, H. H.; MURPHY, A. J. Hemodynamic effects of intravenously administered sodium citrate. *N. Engl. J. Med.*, v. 266, p. 372-377, 1962.

CABRALES, P.; INTAGLIETTA, M.; TSAI, A. G. Transfusion restores blood viscosity and reinstates microvascular conditions from hemorrhagic shock independent of oxygen carrying capacity. *Resuscitation*, v. 75, p. 124-134, 2007.

CABRALES, P.; TSAI, A. G.; INTAGLIETTA, M. Is resuscitation from hemorrhagic shock limited by blood oxygen-carrying capacity or blood viscosity? *Shock*, v. 27, n. 4, p. 380-389, 2007.

CAIN, S. M. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, v. 42, p. 228-234, 1977.

CHAVES, M. G.; CHAVES, M. F. Farmacologia do sangue e de seus derivados. In: SILVA, P. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

COUNCIL OF EUROPE GUIDE TO THE PREPARATION. Use and Quality Assurance of Blood Components: recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. 14. ed. Strasbourg: Council of Europe Press, 2008.

ITÁLIA. Decreto Legislativo 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 85 del 13: 2005.

DUNNE, J. R. et al. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J. Surg. Res.*, v. 102, n. 2, p. 237-244, 2002.

FORESTER, D. Hypokalemia, blood transfusions, and body temperature. *Crit. Care Med.*, v. 16, n. 4, p. 360-361, 1988.

FUNK, G. C. et al. Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Int.*, v. 27, n. 7, p. 901-909, 2007.

GAJIC, O.; GROPPER, M. A.; HUBMAYR, R. D. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit. Care Med.*, v. 34, n. 5, p. S109-S113, 2006.

GAJIC, O. et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 176, n. 9, p. 886-891, 2007.

GENZEL-BOROVICZENY, O.; CHRIST, F.; GLAS, V. Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants. *Pediatr. Res.*, v. 56, p. 751-755, 2004.

- GIANGRANDE, P. L. F. The history of blood transfusion. *Brit. J. Hematol.*, v. 110, n. 4, p. 758-767, 2000.
- GOODNOUGH, L. T. Transfusion triggers. *Surgery*, v. 142, suppl. 4, S67-S70, 2007.
- GOTTSCHALL, J. L. (ed.) **Blood Transfusion Therapy: a physician's handbook**. 8. ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Guia para o Uso de hemocomponentes**. Brasília, 2008.
- HABLER, O. P. et al. Effects of hyperoxic ventilation on hemodilution – induced changes in anesthetized dogs. *Transfusion*, v. 38, p. 135-144, 1998.
- HABLES, O. P.; MESSMER, K. F. The physiology of oxygen transport. *Transfus. Sci.*, v. 18, p. 435-435, 1997.
- HARMENING, D. M. **Técnicas Modernas em Banco de Sangue e Transfusão**. 4. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.
- HEBERT, P. C. et al. Physiologic aspects of anemia. *Crit. Care Clin.*, v. 20, p. 187-212, 2004.
- HILL, G. E. et al. Allogeneic blood transfusion increases the risk of post-operative bacterial infection: a meta-analysis. *J. Trauma*, v. 54, n. 5, p. 908-914, 2003.
- ITÁLIA. Istituto Superiore di Sanità Rapporti ISTISAN 04/10 Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue Rome. 2003. p. 25-26.
- JIA, X. et al. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for 48h. *Chest*, v. 133, n. 4, p. 853-861, 2008.
- JOHANSSON, S. R.; OSTROWSKI, S. R.; SECHER, N. H. **Management of Major Blood Loss: an update**. The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation, 2010. p. 1039-1049.
- JUNQUEIRA, P. C.; ROSENBLIT, J.; HAMERSCHLAK, N. História da hemoterapia no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 27, n. 3, p. 201-207, 2005.
- KENNEDY, M. S.; JULIUS, C. Transfusion therapy. In: HARMENING, D. **Modern Blood Banking and Transfusion Practices**. 3. ed. Philadelphia: F. A. Davis, 1994.
- KESSLER, C. M. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *J. Thromb. Haemost.*, v. 4, p. 963-966, 2006.
- KRAMER, L. et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med.*, v. 31, n. 10, p. 2450-2455, 2003.
- KRUSE, J. A. et al. Lactate levels as predictors of the relationship between oxygen delivery and consumption in ARDS. *Chest*, v. 98, p. 959-962, 1990.
- LEAL-NOVAL, S. R. et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive Care Med.*, v. 32, p. 1733-1740, 2006.
- LEVI, M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br. J. Haematol.*, v. 124, p. 567-576, 2004.
- LIER, H. et al. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J. Trauma*, v. 65, n. 4, p. 951-960, 2008.
- LIUMBRUNO, G. et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.*, v. 52, p. 132-150, 2009.
- MADJDPOUR, C.; HEINDL, V.; SPAHN, D. R. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol.*, v. 72, n. 5, p. 283-298, 2006.
- MADJDPOUR, C.; SPAHN, D. R.; WEISKOPF, R. B. Anemia and perioperative blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit. Care Med.*, v. 34, p. 1733-1740, 2006.
- MALONE, D. et al. Age of blood transfusion in trauma: does it alter outcome? *Crit. Care Med.*, v. 30, suppl. 12, p. 72-21, 2003.
- MALONE, D. L. et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J. Trauma*, v. 54, n. 5, p. 898-905, 2003.
- MANNUCCI, P. M.; FEDERICI, A. B.; SIRCHIA, G. Hemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. *Vox Sang.*, v. 42, n. 3, p. 113-123, 1982.
- MARIK, P. E.; CORWIN, H. L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit. Care Med.*, v. 36, n. 9, p. 2667-2674, 2008.
- MARSHALL, J. C. Transfusion trigger: when to transfuse? *Crit. Care*, v. 8, suppl. 2, p. S31-S33, 2004.
- MARTINI, W. Z. et al. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J. Trauma*, v. 58, n. 5, p. 1002-1009, 2005.
- McKINLEY, B. A. et al. Revisiting the “bloody vicious cycle”. *Shock*, v. 21, suppl. 2, p. 47, 2004.
- MEIER, J. M. et al. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology*, v. 100, p. 70-76, 2004.
- MENG, Z. H. et al. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J. Trauma*, v. 55, n. 5, p. 886-891, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. RDC n. 343, de 13 de dezembro de 2002. Anexo 1-Regulamento Técnico dos Serviços de Hemoterapia. Brasília, 2002.
- MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; SAUAIA, A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch. Surg.*, v. 132, n. 6, p. 620-624, 1997.
- MURPHY, M. et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Brit. J. Haematol.*, v. 113, p. 24-31, 2001.
- ORTIZ, P. et al. Guide for transfusion of blood components. *Med. Clin.*, v. 125, p. 389-396, 2005.
- PAPE, A.; HABLER, O. Alternatives to allogeneic blood transfusion. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, v. 21, p. 221-239, 2007.
- Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature American Red Cross 2002.
- PRINOTH, O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione – Comprensorio Sanitario di Bolzano Terapia con emocomponenti e plasma derivati: linee guida ed aspetti medico-legali 2007.
- RACHED, R. A.; CAVALHEIRO FILHO, C. Transfusão sanguínea em cirurgia cardíaca. *Hematol. Hemoter.*, v. 2, n. 1, p. 14-28, 1997.
- RAWN, J. The silent risks of blood transfusion. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, v. 21, p. 664-668, 2008.
- RAZOUK, F. H.; REICHE, E. M. V. Caracterização, produção e indicação clínica dos principais hemocomponentes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 26, n. 2, p. 126-134, 2004.
- REBULLA, P. Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. *Rev. Clin. Exp. Hematol.*, v. 5, p. 288-310, 2001.
- ROBINSON, Y. et al. Erythropoiesis in multiply injured patients. *J. Trauma*, v. 61, n. 5, p. 1285-1291, 2006.

- SARK, Y. et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 35, p. 1639-1644, 2007.
- SCHIFFER, A. C. et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. **J. Clin. Oncol.**, v. 19, p. 1519-1538, 2001.
- SMITH, C. E. Principles of fluid warming in trauma. In: SMITH, C. E.; ROSENBERG, A. D.; GRANDE, C. M. (eds.) **Massive Transfusion and Control of Hemorrhage in the Trauma Patient**. Baltimore: ITACCS, 2003.
- SMITH, H. M. et al. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. **Anesth. Analg.**, v. 106, n. 4, p. 1062-1069, 2008.
- SPINELLA, P. C. et al. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. **J. Trauma**, v. 66, p. S69-S76, 2009.
- STANDARDS for Blood Banks and Transfusion Services. 24. ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2006.
- STANWORTH, S. J. et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. **Best Pract. Res. Clin. Haematol.**, v. 19, p. 67-82, 2006.
- SWEENEY, J. D.; RIZK, Y. **Clinical Transfusion Medicina**. Austin: Landes Bioscience, 1999.
- SWEENEY, J. D. Control of blood utilization. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 39, p. 139-144, 2008.
- TINMOUTH, A. T. et al. Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services research and development symposium. **Transfus. Med. Rev.**, v. 20, p. 294-314, 2006.
- TOY, P. et al. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. **Crit. Care Med.**, v. 33, n. 4, p. 721-726, 2005.
- UTTER, G. H. et al. Transfusion-associated microchimerism. **Vox Sang.**, v. 93, n. 3, p. 188-195, 2007.
- VIELE, M.; DONEGAN, E.; BOSSOM, E. L. Banco de sangue e imunohematologia. In: STITES, D. P.; TERR, A. I.; PARSLow, T. G. **Imunologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- WALLIS, J. P. et al. Single hospital experience of TRALI. **Transfusion**, v. 43, n. 8, p. 1053-1059, 2003.
- WEBERT, K. E. et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. **Haematologica**, v. 91, p. 1530-1537, 2006.
- WEBERT, K. E. et al. Insights into the risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute leukemia. **Transfusion**, v. 45, suppl. 3, p. S33, 2005.
- WEIKOPF, R. B. et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. **JAMA**, v. 279, n. 3, p. 217-221, 1998.
- WEISKOPF, R. B. et al. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. **Anesthesiology**, v. 104, p. 911-920, 2006.
- WENDEL NETO, S. Hemoterapia. In: VERRASTRO, T.; LORENZI, T.F.; WENDEL NETO, S. **Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. São Paulo: Atheneu, 1996.
- WIN, N. et al. How much residual plasma may cause TRALI? **Transfus. Med.**, v. 18, n. 5, p. 276-280, 2008.
- WOLBERG, A. S. et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. **J. Trauma**, v. 56, n. 6, p. 1221-1228, 2004.
- WRIGHT, P. A. Seleção do doador e preparação do componente. In: HARMENING, D. M.; CALHOUN, L.; POLESKY, H. F. **Técnicas Modernas em Bancos de Sangue e Transfusão**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1992.
- ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2001.
- ZANDONA, A. M.; VENERANDO, R.; INÁCIO, J. C. **Hemoterapia: estudo das principais características aplicadas na medicina transfusional**. Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP.

SEÇÃO

15

Princípios de Toxicologia

Principais Intoxicações Exógenas

Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo • Gerson Luiz de Macedo

PARTE I – INTOXICAÇÕES AGUDAS

Os envenenamentos acompanharam a humanidade durante toda a sua existência, havendo inúmeros relatos de utilização de venenos em registros escritos de todas as civilizações. Paracelso (1493-1541) dizia que “todas as substâncias são venenos. Não existe nada que não seja veneno. Somente a dose correta diferencia o veneno do remédio”. Esta afirmativa permanece muito atual. Os envenenamentos podem ser classificados como *acidentais* (incluindo os ocupacionais) e *intencionais* (tentativas de suicídio e de assassinato). No Brasil, no ano de 2007, o Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX), órgão ligado ao Ministério da Saúde/Fundação

Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), registrou 108.405 casos de intoxicação humana, com 479 óbitos (letalidade de 0,44%). O maior número de óbitos (40%) e a maior letalidade (1,34%) ocorreram no Nordeste. As maiores letalidades foram por agrotóxicos de uso agrícola (2,9%), drogas de abuso (1,67%), raticidas (1,08%), metais (0,5%) e animais peçonhentos (0,41%). Os principais agentes tóxicos foram medicamentos (30,85%), animais peçonhentos (19,94%) e produtos de uso domiciliar ou domissanitários (11,48%) (Fig. 29.1).

As Figuras 29.2 a 29.4 mostram a distribuição de casos de intoxicação humana por agente tóxico e idade (Fig. 29.2), os óbitos ocorridos por agente tóxico e idade (Fig. 29.3) e os óbitos ocorridos por agente tóxico e sexo (Fig. 29.4) no ano de 2007, segundo dados do SINITOX.

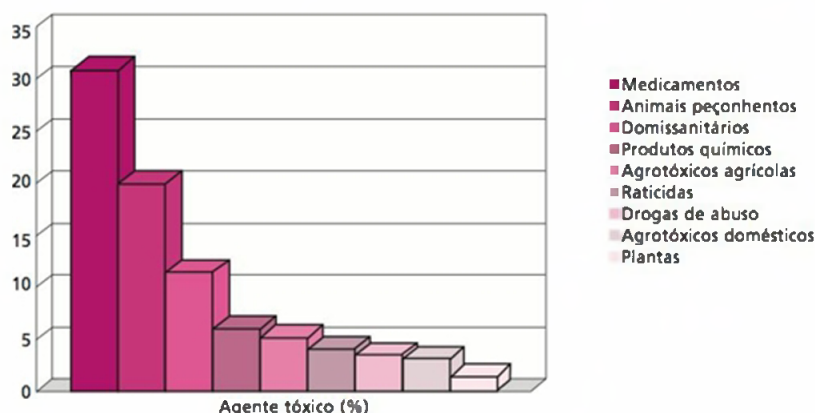


Figura 29.1 – Casos de intoxicação humana por agente tóxico no Brasil em 2007¹.

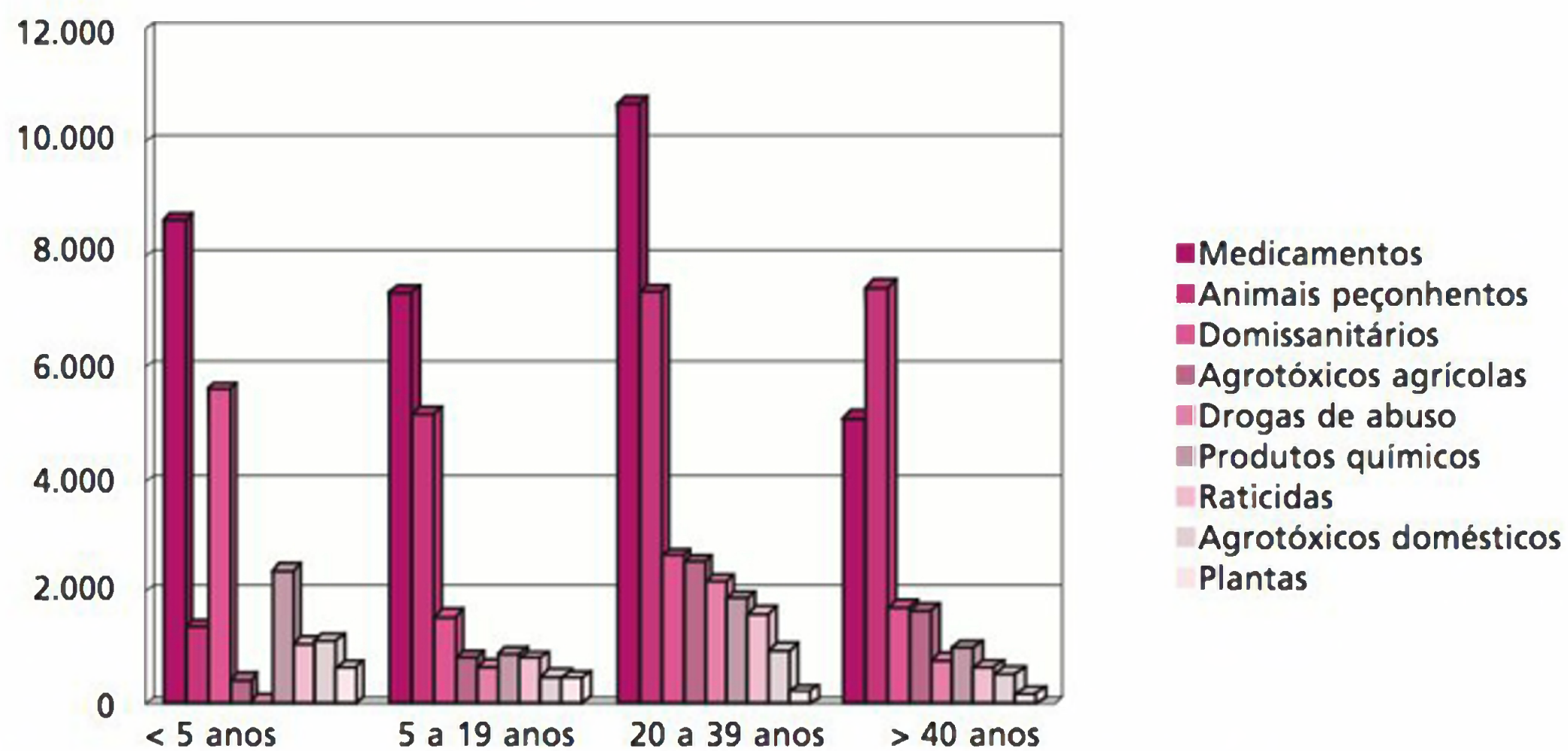


Figura 29.2 – Casos de intoxicação humana por agente tóxico e idade no Brasil em 2007¹.

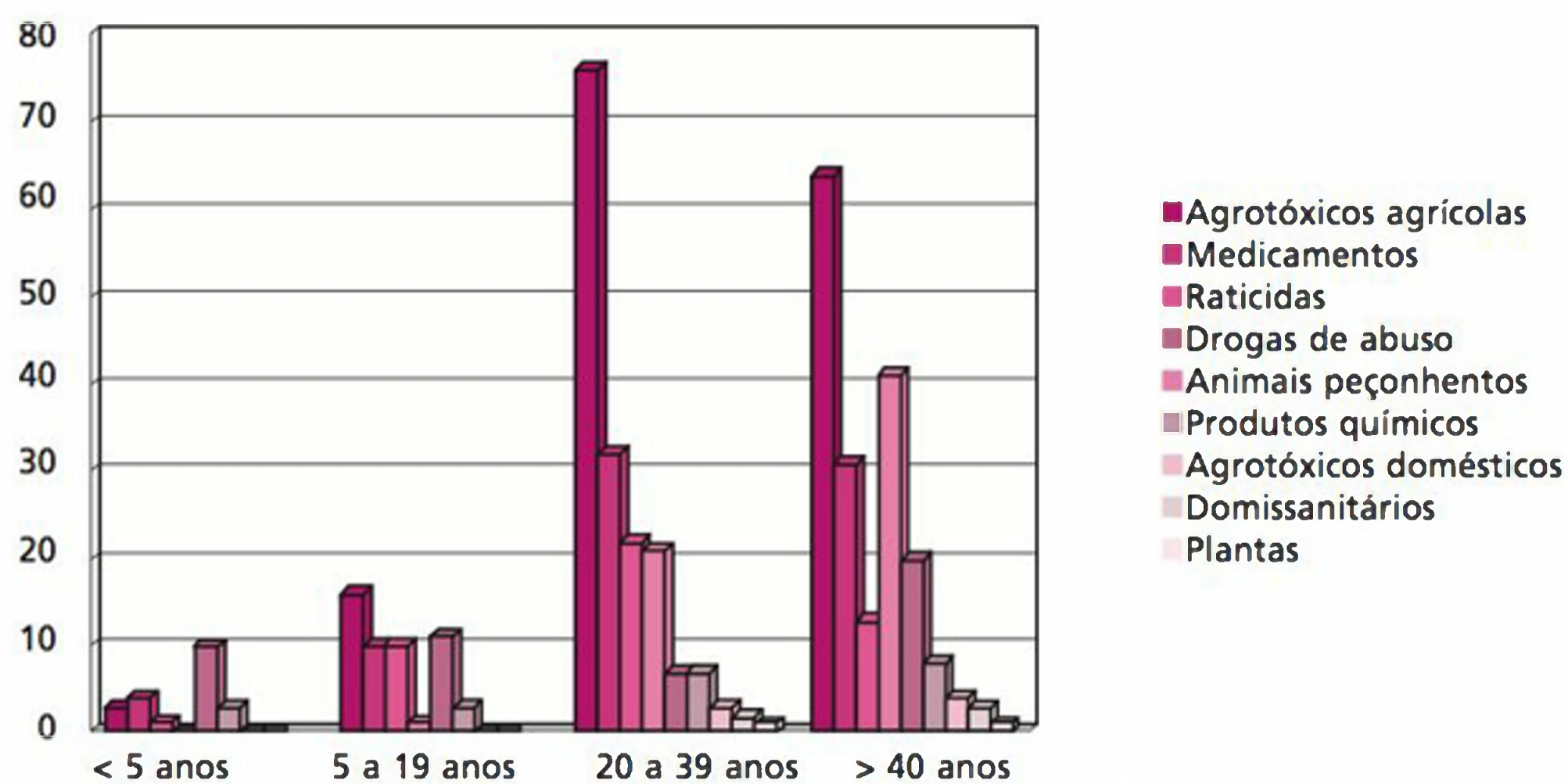


Figura 29.3 – Óbitos por intoxicação humana por agente tóxico e idade no Brasil em 2007¹.

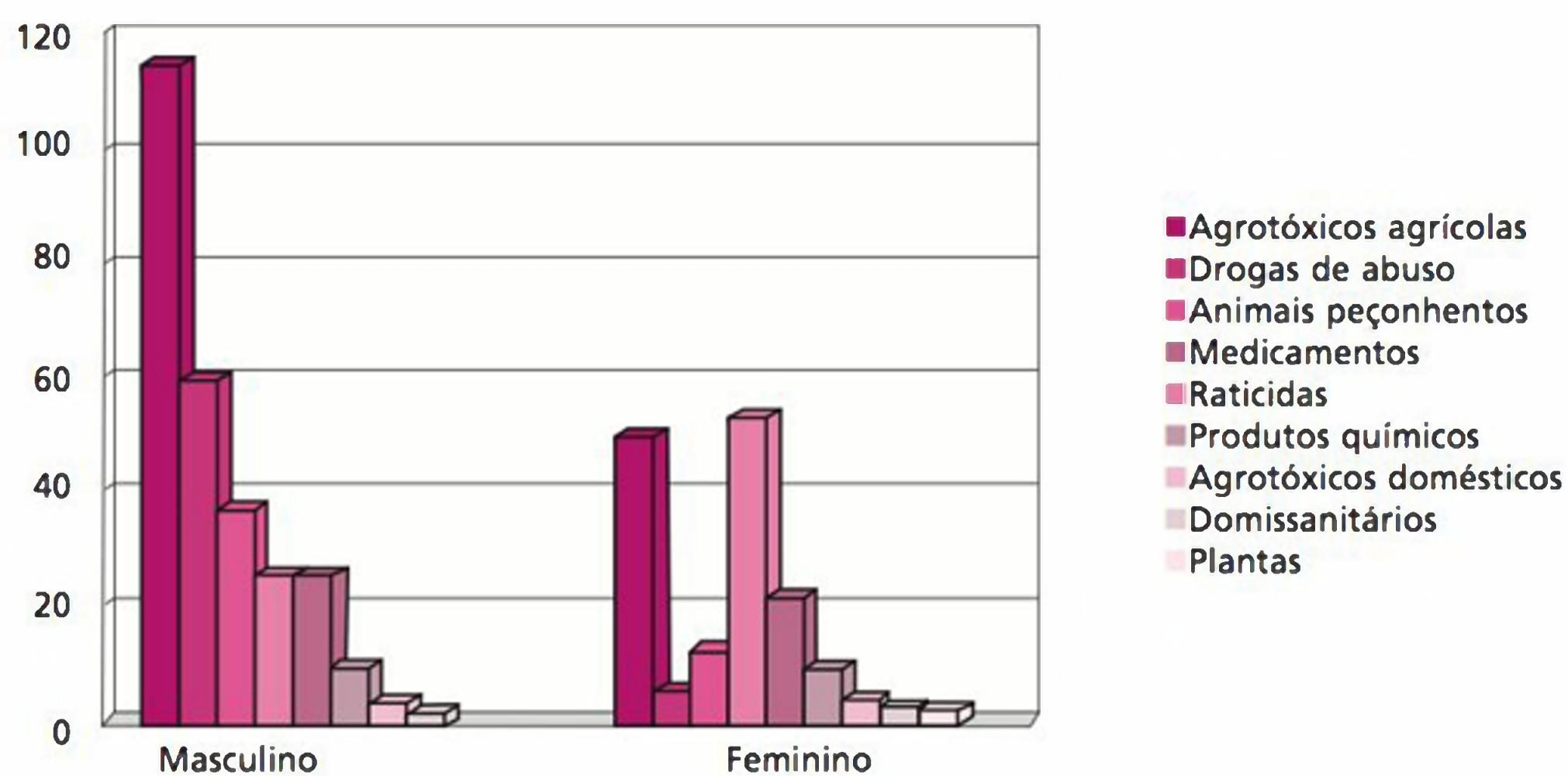


Figura 29.4 – Óbitos por intoxicação humana por agente tóxico e sexo no Brasil em 2007¹.

História clínica e exame físico

Pacientes intoxicados podem apresentar os mais variados sinais e sintomas ao exame inicial. Entretanto, alguns dados da história clínica e do exame físico que não tenham explicação fácil podem chamar a atenção para a possibilidade de tratar-se de intoxicação. O Quadro 29.1 lista estes sinais mais comuns.

A prioridade no atendimento inicial de um paciente com suspeita de intoxicação exógena deve ser sempre a verificação dos sinais vitais e a estabilização clínica. Apesar da grande importância de obter informações, não se pode negligenciar o atendimento de um paciente instável. Só após a estabilização, deve-se dedicar tempo a esta etapa.

A história clínica dos pacientes pode ser de difícil obtenção, devido à gravidade do quadro desses pacientes, falta de acompanhantes, omissão de informações ou falta de noção sobre tóxicos. Deve-se sempre tentar correlacionar as informações obtidas com o quadro clínico apresentado, pois existe a possibilidade de se obter informações incorretas. Familiares e amigos podem realizar buscas de embalagens e tóxicos no domicílio, o que pode ajudar no diagnóstico e no tratamento.

Durante o exame físico inicial, manter o foco na avaliação dos sinais vitais e procurar estabilizar qualquer

disfunção orgânica que demande ações mais imediatas. Seguir o “ABC” do atendimento inicial como para qualquer paciente grave. Se a transferência imediata para unidade de terapia intensiva (UTI) for necessária, deve-se fazê-lo seguindo as recomendações para transporte intra-hospitalar.

Síndromes toxicológicas

Assim que o paciente for estabilizado, recomenda-se tentar classificar seus sinais e sintomas dentro de síndromes toxicológicas. Tal classificação permite, mesmo que não se consiga saber exatamente por qual agente se deu a intoxicação, ter uma noção de qual grupo de substâncias foi o responsável. As principais síndromes toxicológicas e suas características estão descritas a seguir:

- *Síndrome simpaticomimética*: taquicardia e hipertensão, hipertermia, midríase, pele úmida, mucosas secas, agitação, ansiedade, psicose. Causada por anfetaminas, cocaína, efedrina.
- *Síndrome parassimpaticomimética*: bradicardia e hipotensão, hipotermia, miose, redução da peristal-se, obnubilação ou coma. Causada por barbitúricos, diazepínicos, etanol, opiáceos, clonidina.
- *Síndrome colinérgica*: apresenta sinais muscarínicos e sinais nicotínicos. Causada por carbamatos, organofosforados, nicotina, fisostigmina.
 - *Sinais muscarínicos*: bradicardia, miose, hiperperistalse e hipersecreção, caracterizada por sialorreia, lacrimejamento, broncorreia, diarreia e sudorese.
 - *Sinais nicotínicos*: hipertensão, taquicardia (inicial), fasciculações e abalos musculares.
- *Síndrome anticolinérgica*: taquicardia, midríase, hipertermia, pele quente e seca, peristalse reduzida, retenção urinária, delírio, mioclonias e movimentos coreoatetoides. Causada por atropina, escopolamina, anti-histamínicos, fenotiazinas.

Quadro 29.1 – Sinais e sintomas sugestivos de intoxicação

- História de overdose ou abuso de drogas
- Ideação suicida ou tentativa prévia
- Doença psiquiátrica
- Agitação e alucinações
- Torpor e coma
- Nistagmo rotatório
- Delírio ou confusão mental
- Convulsões
- Rigidez muscular
- Distonia
- Parada cardiorrespiratória
- Arritmia não explicada
- Hiper/hipotensão
- Insuficiência respiratória
- Broncoaspiração
- Broncoespasmo
- Insuficiência hepática
- Insuficiência renal
- Distúrbios eletrolíticos
- Rabdomiólise
- Polimedicado

Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais de rotina são inespecíficos em casos de intoxicações, sendo utilizados para nortear o suporte ao paciente, mas sem finalidade diagnóstica. O *screening* toxicológico e a dosagem sérica de vários tóxicos podem ser realizados em algumas situações, mas têm como limitação a demora para entrega dos resultados, o que muitas vezes inviabiliza seu uso em situações de urgência. Além disso, sabe-se que modificam a conduta em menos de 5% das vezes. Sua indicação, portanto, é limitada a casos especiais. Já o cálculo do *anion-gap*, do *gap* osmolar e do *gap* de O₂ podem ser úteis:

- **Anion-gap:** $AG = [Na^+] - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$, ($AG =$ anion-gap, Na^+ = sódio, HCO_3^- = bicarbonato e Cl^- = cloro). O valor normal é 12 ± 4 mEq/L. AG maior que 20 mEq/L sugere a presença de ácidos orgânicos. Alguns exemplos de drogas que causam acidose com AG elevado: acetaminofeno (paracetamol), ácido ascórbico, monóxido de carbono, cloranfenicol, colchicina, nitroprussiato, dapsona, epinefrina, etanol, metanol, metformina, anti-inflamatórios não esteroides, propofol, salicilatos (ácido acetilsalicílico, AAS), terbutalina, verapamil.
- **Gap osmolar:** $Osm = 1,86(Na^+) + BUN/2,8 + glicose/18 + etanol/4,6$ (Osm = osmolaridade calculada, Na^+ = sódio sérico, BUN = nitrogênio ureico). A osmolaridade normal está entre 285 e 295 mOsm. O gap osmolar normal fica entre -9 a +5 mOsm. Algumas drogas e toxinas de baixo peso molecular aumentam a discrepância entre a osmolaridade medida e a calculada. Exemplos de intoxicações com gap osmolar aumentado são: etanol, etilenoglicol, glicérol, glicina, imunoglobulinas, manitol, metanol, formaldeído, contrastes radiológicos, hipermagnesemia e sorbitol.
- **Gap de saturação de O_2 :** definido como a diferença > 5% entre a saturação de O_2 calculada pela gasometria arterial e a medida pela cooximetria. A cooximetria diferencia oxiemoglobina, hemoglobina reduzida, carboxiemoglobina e metemoglobina. As toxinas relacionadas com gap de O_2 elevado são monóxido de carbono, metemoglobinemia, cianeto e sulfeto de hidrogênio. Um gap de O_2 entre gasimetria e oximetria de pulso pode identificar metemoglobinemia, mas não intoxicação por monóxido de carbono.
- **Screening toxicológico:** fornece evidência direta da intoxicação, mas modifica a conduta em apenas 5% dos casos. Identifica tóxicos que podem dispor de antídotos e permite quantificar toxinas. O teste rápido com urina (resultado em 30 min) identifica anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepínicos, canabinóis, cocaína, opioides e fenciclidina. A dosagem sérica pode ser útil para etanol, metanol, paracetamol, salicilatos, fenobarbital, teofilina, digoxina, ferro e lítio.

Atendimento inicial do intoxicado

O "ABC" inicial deve ser realizado como em qualquer paciente grave. (A) Avaliar patência de vias aéreas. (B) Avaliar respiração e necessidade de intubação: reflexos protetores diminuídos/ausentes, necessidade de FiO_2

elevadas (monóxido de carbono), risco de broncoaspiração, escala de coma de Glasgow menor que 9. (C) Avaliar a hemodinâmica: hipotensão pode decorrer de hipovolemia, depressão miocárdica, arritmias ou vasodilatação sistêmica. Considerar prova de volume e uso de vasopressores. Hipertensão pode significar intoxicação por simpaticomiméticos, anticolinérgicos, derivados do *ergot*, *overdose*, abstinência de álcool, nicotina e sedativos. A hipertensão reativa a bradicardia não deve ser tratada.

Redução da absorção do tóxico

Trata-se de uma etapa importante no processo de atendimento ao intoxicado. Para reduzir a exposição ao tóxico, deve-se avaliar se houve ingestão, contato com a pele, contato com os olhos ou inalação, lembrando que todos os mecanismos podem ocorrer simultaneamente.

- **Tóxico ingerido:** quando o mecanismo de intoxicação ocorre por ingestão do tóxico, as técnicas empregadas para reduzir a absorção são êmese provocada, esvaziamento gástrico, carvão ativado, catárticos e irrigação intestinal total.
 - **Êmese provocada (medidas provocadoras de vômitos):** pode-se provocar vômitos usando o xarope de ipeca (Fig. 29.5) ou aplicando estímulo mecânico na orofaringe. É uma técnica pouco utilizada atualmente por ser de eficácia questionável e trazer alguns riscos para o paciente. O estímulo mecânico pode ser potencializado por meio da administração de água morna com um pouco de sal ou com um pouco de detergente de cozinha antes do estímulo propriamente dito, devido às propriedades nauseantes destas misturas. Estes métodos somente podem ser aplicados em pacientes completamente despertos, para reduzir o risco de broncoaspiração. Quase nunca são indicados no hospital, mas são úteis no domicílio, se administrados logo após a ingestão. A taxa de remoção máxima é de 30 a 40% do tóxico ingerido e sua eficácia é bastante questionável horas após a ingestão. O xarope de ipeca e o estímulo mecânico estão *contraindicados* em intoxicações por *cáusticos*, pois podem piorar o grau das lesões e levar a perfuração de esôfago/estômago, por *derivados do petróleo/hidrocarbonetos*, pois a broncoaspiração de hidrocarbonetos provoca uma pneumonite química muito grave, por *antieméticos*, pois as medidas provocadoras de vômitos não irão funcionar, e por *depressão do sistema nervoso central* (SNC), pelo risco de broncoaspiração. A dose do xarope de ipeca para



Figura 29.5 – (A) Ipeca e (B) xarope.

um adulto é de 30mL do xarope seguido de 300mL de água. Pode ser repetido após 30min, se os vômitos não ocorrerem. Não ocorrendo vômitos mesmo após a segunda dose, é necessário realizar esvaziamento gástrico, pois a própria ipeca é tóxica. O uso atual da ipeca é mínimo (< 1%) e questionável, por conta das suas propriedades potencialmente tóxicas.

- **Esvaziamento gástrico:** consiste na passagem de uma sonda nasogástrica (SNG) e na realização de uma lavagem gástrica. É o método mais usado

e útil, se realizado até 1 a 2h da ingestão. Após 6 a 12h da ingestão, há controvérsias se poderia ser útil para drogas que retardam o esvaziamento gástrico, como antidepressivos tricíclicos, opioides, barbitúricos e salicilatos. Está indicado para tóxicos potentes. Associa-se a risco aumentado de broncoaspiração, arritmias e perfuração gástrica e está contraindicado, pelos mesmos motivos, em intoxicações por cáusticos e derivados do petróleo ou hidrocarbonetos. Deve ser corretamente executado, pois a passagem de uma SNG e a lavagem gástrica podem deslocar o tóxico para o intestino, aumentando sua absorção. Pode haver a necessidade de proteger as vias aéreas, se o paciente estiver em coma. O paciente deve ser mantido em decúbito lateral esquerdo, pois nesta posição o piloro fica voltado para cima, dificultando a passagem do tóxico para o duodeno (Fig. 29.6). A sonda deve ser de grosso calibre, para facilitar a remoção das partículas ingeridas. É muito importante usar pequenas quantidades de líquido (200mL de cada vez), também para evitar o deslocamento do tóxico para o duodeno. O líquido administrado, água ou soro fisiológico, deve ser administrado e aspirado até que se obtenha um retorno limpo.

- **Carvão ativado:** é um material adsorvente extremamente eficaz e um subproduto da combustão da madeira e outros compostos orgânicos, submetido a tratamento químico que resulta em uma área adsorviva de 1 a 3m²/g (Fig. 29.7). É muito útil para substâncias de alto peso molecular e é mais eficaz que o esvaziamento gástrico. Seu maior benefício ocorre quando administrado na primeira hora da intoxicação, porém pode funcionar como “diálise intestinal”, à medida que sua passagem pelo intestino gera um gradiente entre a microcirculação e a luz intestinal, promovendo absorção do tóxico. Seu uso é contraindicado em pacientes com íleo e na ingestão de cáusticos, pois impede a realização de endoscopia. Também não deve ser administrado em pacientes incapazes de proteger as vias aéreas, pois há risco de broncoaspiração. Deve ser administrado precocemente por via oral ou SNG, na dose de 1g/kg/dose com 200mL de água. Pode-se administrar catártico, sorbitol ou sulfato de magnésio, junto com a primeira dose, para reduzir o risco de constipação e obstrução intestinal. O carvão também pode ser usado de forma seriada, a cada 4/6/8h por



Figura 29.6 – Lavagem gástrica.

pelo menos três doses, se o tóxico apresentar ciclo êntero-hepático. Sempre realizar lavagem gástrica antes de cada dose, para reduzir o risco de obstrução intestinal. Não é útil, ou é de pouca utilidade, para intoxicações por álcoois; derivados do petróleo; hidrocarbonetos; cáusticos; potássio; metais, como ferro e lítio; organofosforados; carbamatos; dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) e cianeto.

- **Catárticos:** atualmente são pouco usados. Não reduzem mortalidade ou permanência hospitalar. Podem provocar ou agravar distúrbios hidroeletrolíticos. Podem ajudar a evitar constipação induzida por carvão ativado. As drogas mais usadas são sorbitol a 70%, 1 a 2mL/kg (até 1g/kg), e sulfato de magnésio 10%, 2 a 3mL/kg. O sulfato de magnésio pode induzir hipermagnesemia.
- **Irrigação intestinal total:** pode ser útil nos casos em que o carvão ativado não for eficaz ou na ingestão de “pacotes” de drogas ilícitas. Não há dados científicos que comprovem sua eficácia. Pode ser realizado com soluções de polietileno



Figura 29.7 – (A e B) Carvão ativado.

glicol ou cloreto de potássio em infusão de 1 a 2L/h. Não costuma provocar distúrbios eletrolíticos importantes. Pode levar 3 a 5h para conseguir o esvaziamento completo. Necessita de paciente cooperativo. Está contra indicado em casos de íleo, hemorragia gastrointestinal e perfuração intestinal.

- **Tóxico em contato com a pele:** retirar o paciente do ambiente contaminado; remover suas roupas e colocar em sacos plásticos impermeáveis; executar lavagem corporal demorada (água e sabão) sem friccionar a pele e com atenção para cabelos, orelhas, unhas, umbigo e genitália. Não esquecer de manter medidas de proteção para o socorrista.
- **Tóxico inalado:** retirar o paciente do ambiente contaminado, o que deve ser feito por um socorrista protegido, e executar lavagem corporal cuidadosa. Hiperventilação pode ser útil, no caso de tóxicos voláteis. Considerar a possibilidade de lesão pulmonar direta.

- **Tóxico em contato com os olhos:** irrigar copiosamente com água ou soro fisiológico 0,9% e não tentar neutralizar. Encaminhar para consulta oftalmológica de urgência.

Aumento da excreção do tóxico

Também podemos aumentar a excreção do tóxico já absorvido. Isto pode ser conseguido por meio de diurese forçada, alcalinização ou acidificação do pH urinário.

- **Diurese forçada:** tem eficácia questionável e apresenta risco de provocar distúrbios eletrolíticos e desidratação. Os medicamentos mais utilizados são manitol 20%, 10mL/kg IV, e furosemida IV, com dose variável.
- **Modificação do pH urinário:**
 - **Alcalinização:** útil para barbitúricos e salicilatos, por exemplo. Utilizar NaHCO_3 , 1 a 2mEq/kg IV a cada 3 a 4h. Diluir com soro glicosado (SG) 5% (solução de 50mEq NaHCO_3 /L SG5%) para manter o pH urinário entre 7,5 e 8,0. Há risco de hipervolemia, alcalose, hipernatremia e hipocalemia.
- **Acidificação:** útil para anfetaminas, quinidina e antidepressivos tricíclicos. Apresenta mais risco que a alcalinização, pois pode provocar acidose, mioglobinúria e necrose tubular aguda (NTA). Usa-se o cloreto de amônio 1 a 2%, 75mg/kg/dia, dividido a cada 4 ou 6h para manter o pH urinário menor que 5,5.

Remoção do tóxico

- **Hemodiálise:** útil para tóxicos de baixo peso molecular (< 500d), hidrossolúveis, com baixa ligação proteica (< 70 a 80%) e baixo volume de distribuição (< 1L/kg). Corrige distúrbios eletrolíticos e acidose. Bem indicado para metanol, etileno glicol, ácido bórico, salicilatos e lítio.
- **Hemoperfusão:** é a perfusão através de filtro de carvão ativado. Não tem as limitações da hemodiálise, mas depende da capacidade adsorptiva do filtro. É o análogo parenteral do carvão ativado oral. Os possíveis riscos são trombocitopenia, hipoglicemia, hipocalcemia, hipotermia, embolização de carvão ativado. Recomendado para teofilina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, paraquat e glutetimida.
- **Hemofiltração:** usa filtro com grandes poros e remove por convecção. Filtra substâncias até 6.000 dáltons (20.000 dáltons em alguns casos). Útil para substâncias com alto volume de distribuição, transferência intercompartimental lenta ou grande ligação tissular. Remove solutos ou complexos de alto peso

molecular, como digoxina-anticorpo (Fab), desferoxamina-ferro e desferoxamina-alumínio.

Medidas adicionais

- **Antídotos e antagonistas:** são úteis apenas para alguns tóxicos. O número de antídotos é reduzido e alguns deles também são tóxicos. É importante não retardar o atendimento inicial à busca de antídotos. Consultar livros especializados, centros de informação toxicológica e ferramentas de busca da internet.
- **Tratamento sintomático e de suporte:** manutenção das funções vitais (UTI) para suporte respiratório, cardiovascular, corrigir distúrbios hidroeletrólíticos, tratamento do coma, tratamento das convulsões, controle da dor e da hipertermia, antitérmicos costumam ser *ineficazes*, preferir meios físicos, como envoltórios, aspersão e bolsas de gelo.

Intoxicações mais frequentes

Salicilatos

O AAS (Aspirina®) está presente em uma grande quantidade de medicamentos. A incidência de intoxicações pelo AAS tem declinado, por conta do maior uso de outros analgésicos/antitérmicos. Além disso, as embalagens têm se tornado mais difíceis de abrir, para proporcionar maior segurança às crianças. Uma vez ingerido, é rapidamente convertido em ácido salicílico, sua molécula ativa. É absorvido pelo estômago e pelo intestino delgado. Sua metabolização é hepática, com eliminação em 2 a 3h pelos rins. Inibe a síntese de prostaglandinas. O uso crônico aumenta a meia-vida para até 20h. Possui ligação proteica de até 90% e dose letal 50% (DL_{50}) igual a 150mg/kg.

- **Clínica:** os distúrbios do equilíbrio ácido-básico (presentes em 50% dos casos) são alcalose respiratória inicial (por estímulo central direto) e acidose metabólica tardia (por bloqueio do ciclo de Krebs/fosforilação oxidativa). Os distúrbios hidroeletrólíticos são desidratação e hipernatremia. Os distúrbios do metabolismo da glicose são hiperglicemia inicial e hipoglicemia tardia (por aumento da gliconeogênese) e cetonemia (por aumento do metabolismo dos lipídios). Outros possíveis distúrbios são hipertermia (20%); oligúria, por desidratação; distúrbios de coagulação e hemorragias (38%); insuficiência hepática e insuficiência renal. Os sintomas neurológicos (61%) são desorientação, irritabilidade, alucinações, convulsões e coma. Os sintomas gastrointestinais são náuseas e vômitos intensos. Os distúrbios respiratórios (43%) são edema pulmonar, dispneia e insuficiência respiratória.

- **Laboratório:** pouco útil. Acompanhar a glicemia, glicosúria, cetonúria, ionograma, coagulação, plaquetas, gasometria arterial e salicilemia seriada.
- **Tratamento:** alguns autores sugerem que a lavagem gástrica pode ser feita até várias horas após a ingestão, uma vez que ocorre precipitação da droga no estômago, com esvaziamento gástrico retardado. Carvão ativado seriado, 1g/kg a cada 4 a 8h por três doses. Alcalinizar urina, utilizando bicarbonato de sódio 1mEq/kg (ver *Atendimento inicial do intoxicado*, anteriormente). Manter pH urinário > 8,1. Atenção para possível hipocalcemia secundária. O uso da diurese forçada é questionável, pois pode provocar distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos, além de desidratação. Realizar hemodiálise, se os níveis séricos forem maiores que 120mg/dL agudamente ou maiores que 100mg/dL após 6h, ou na presença de acidose refratária, convulsões, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), hipervolemia ou insuficiência renal aguda (IRA). Se o paciente apresentar hipertermia, usar meios físicos para controle. Corrigir distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos. Assistência respiratória, conforme necessário. Se o paciente apresentar convulsões, tratar da forma habitual. Corrigir hipoglicemia. Realizar as medidas de suporte.

Paracetamol (acetaminofeno)

É a causa mais comum de intoxicação medicamentosa nos EUA, com 110.000 casos em 2000. A maioria dos casos não está associada à morbidade e mortalidade significativas, mas pode causar lesão hepática grave e fatal. O paracetamol é rapidamente absorvido (pico plasmático < 1h) e tem meia-vida de 2 a 4h em doses terapêuticas. A metabolização é hepática, por glicuronidação, e sua toxicidade decorre do metabólito produzido pelo sistema do citocromo P₄₅₀ (< 5% do metabolismo): N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI). A excreção é renal, como o ácido mercaptúrico e os conjugados de cisteína. O metabólito tóxico (NAPQI) liga-se às macromoléculas dos hepatócitos e provoca necrose centrolobular, poupando os espaços periportais. Outros órgãos podem ser afetados. O limiar para lesão hepática é 150mg/kg (7,5 a 10g em adultos), entretanto, doses de 4 a 6g (doses possíveis de ser administradas de forma terapêutica) podem produzir lesão em alguns pacientes, como etilistas, desnutridos, pacientes com citocromo P₄₅₀ induzida ou com estoques de glutathione depletados.

- **Fases da intoxicação:**
 - **Fase I (24h):** anorexia, astenia, palidez, diaforese, náusea e vômitos, podendo ser confundida com uma virose.

- **Fase II (24 a 48h):** dor no quadrante superior direito do abdômen e anormalidades da função hepática.
- **Fase III (48 a 96h):** hepatopatia severa (encefalopatia, coagulopatia e hipoglicemia). É nesta fase que ocorre o pico de piora da função hepática (aumento desproporcional das transaminases em relação às bilirrubinas). Raramente pode haver pancreatite hemorrágica, necrose miocárdica e IRA.
- **Fase IV (após o 4º dia):** o paciente evolui para óbito, inicia processo de completa recuperação ou vai para transplante hepático. A recuperação ocorre entre o 5º e o 7º dias de intoxicação.
- **Normograma de Rumack-Matthew (Fig. 29.8):** permite a estratificação do risco baseado na relação entre o nível sérico de paracetamol e o tempo de ingestão. A N-acetil-cisteína (antídoto) estaria indicada para níveis acima da linha diagonal inferior. Só é útil quando os níveis séricos são obtidos após 4h de ingestão. Níveis indetectáveis podem ser obtidos mesmo em pacientes que receberam dose letal, caso apresentem-se tardiamente. Não é útil para apresentações de liberação prolongada, por aumentar a meia-vida da droga. Necessita conhecimento do T₀ da ingestão, nem sempre disponível.

Sistema Internacional de Unidades

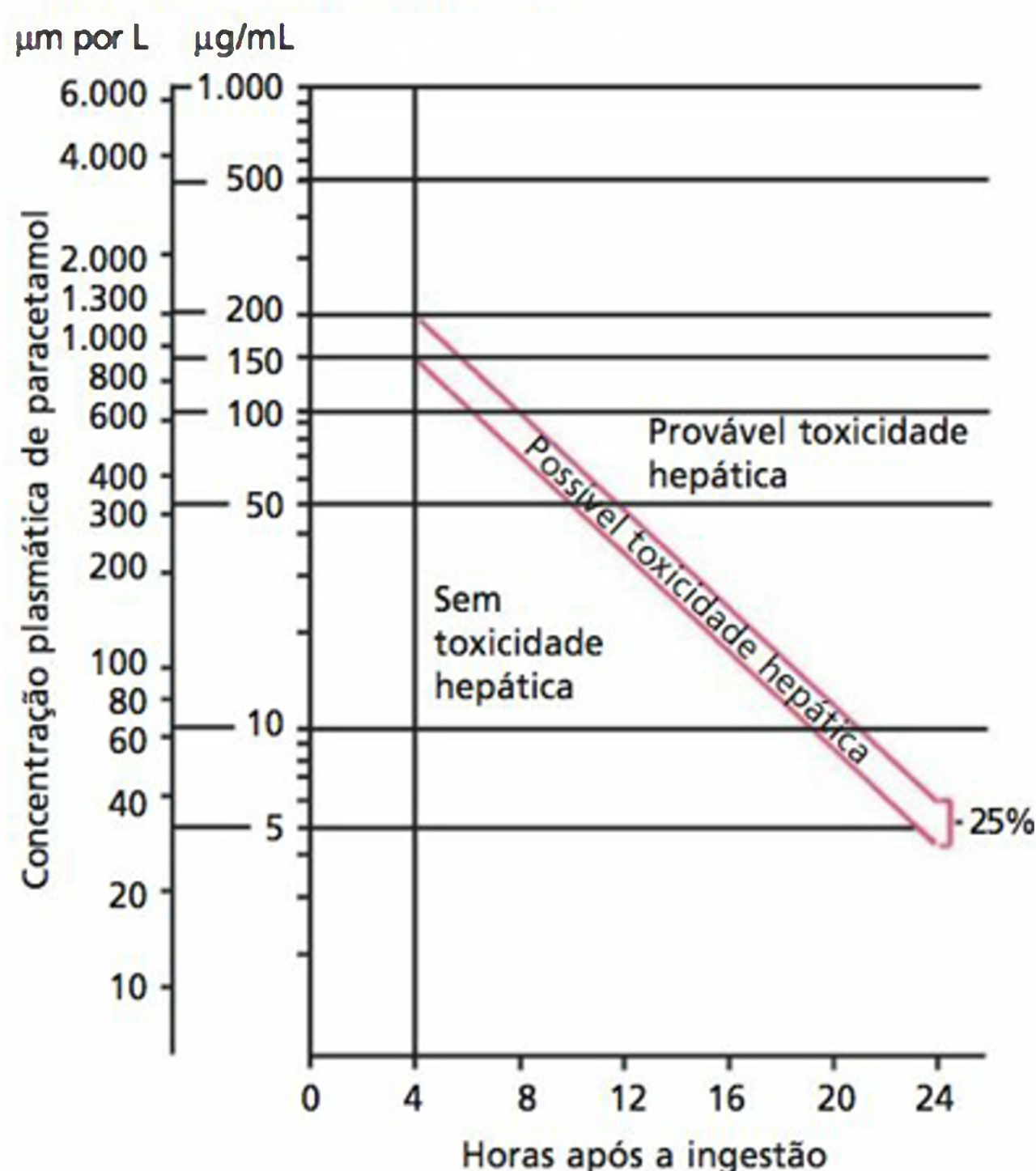


Figura 29.8 – Normograma de Rumack-Matthew².

- **Tratamento:** pode-se realizar lavagem gástrica, alguns autores consideram que poderia ser útil até 6h após a ingestão. Administrar carvão ativado, em até 24h. O *antídoto* para o paracetamol é a *N-acetil-cisteína*, que restaura a glutatona, liga-se ao NAPQI e aumenta a conjugação com sulfatos do paracetamol. A N-acetil-cisteína é 100% eficaz, se administrada entre 8 a 10h após a ingestão, mas pode ser útil em até 24h e pode ser administrada junto com o carvão ativado. A dose oral é de 140mg/kg de dose de ataque, seguida de manutenção de 70mg/kg a cada 4h por 17 doses. Administrar em solução a 10% (100mg/mL) ou 20% (200mg/mL), que pode ser novamente diluída para uma solução a 5% em suco. A dose venosa é de 150mg/kg em 15min, seguida de 300mg/kg em infusão contínua por 24h. A via venosa não é aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), mas é usada na Europa. Útil para os casos de impossibilidade de usar a via oral. Usar filtro de linha venosa para reduzir risco de reações alérgicas. Nos casos graves, considerar transplante hepático de urgência. Uma avaliação fisiológica aguda e de saúde crônica II (APACHE II) maior que 15, encefalopatia grave, pH < 7,30, INR alargado, edema cerebral e sepse indicam mau prognóstico.

Anti-histamínicos

As intoxicações com anti-histamínicos geralmente ocorrem por substâncias como *clorfeniramina*, *difenidramina*, *flunarizina*, *prometazina* e *terfenadina*.

- **Clínica:** depressão do SNC (de sonolência à coma), ataxia e confusão mental. Os distúrbios anticolinérgicos, mais comuns em crianças, são hipertermia, rubor de face, mucosas secas, midríase, taquicardia, retenção urinária, confusão mental e alucinações. Pode haver excitação do SNC com convulsões, tremores e alteração do comportamento. Pode haver hipotensão. O óbito, quando ocorre, dá-se nas primeiras 24h, por insuficiência respiratória.
- **Tratamento:** esvaziamento gástrico e uso do carvão ativado. Assistência respiratória. Aplicar diazepam, se o paciente apresentar convulsões. Tratar hipertermia com meios físicos. O antídoto para o quadro anticolinérgico é a fisostigmina, 0,5mg IV a cada 5min, com dose máxima de 2mg.

Barbitúricos (fenobarbital)

- **Toxicodinâmica:**
 - **Sistema nervoso central:** potencializam os efeitos do ácido γ -aminobutírico (GABA) nos canais de cloro. Doses altas produzem ação GABA-mimética.

- **Sistema nervoso periférico:** causam depressão seletiva ganglionar. Diminuem a excitação nicotínica produzida pelos ésteres da colina, gerando hipotensão.
- **Sistema respiratório:** deprimem o impulso respiratório e os mecanismos responsáveis pelo ritmo da respiração, mas afetam pouco os reflexos protetores.
- **Sistema cardiovascular:** doses hipnóticas afetam pouco a função cardíaca e a pressão arterial. Doses altas diminuem a contração do miocárdio e deprimem a musculatura dos vasos.
- **Sistema digestivo:** diminuem o tônus da musculatura trato gastrointestinal, retardando o seu esvaziamento.
- **Sintomatologia (escala de coma de Reed):**
 - **Grau I:** não responde a estímulos verbais. Responde a estímulos dolorosos. Reflexos superficiais e profundos presentes. Respiração adequada (frequência e amplitude). Pressão arterial normal e estável.
 - **Grau II:** não responde a estímulos dolorosos. Reflexos superficiais diminuídos ou ausentes. Reflexos profundos presentes. Respiração normal ou lenta, com amplitude normal. Pressão arterial normal e estável.
 - **Grau III:** não responde a estímulos dolorosos. Reflexos superficiais e profundos ausentes. Respiração lenta e amplitude normal. Pressão arterial normal ou diminuída, mas estável.
 - **Grau IV:** não responde a estímulos dolorosos. Reflexos superficiais e profundos ausentes. Depressão respiratória com necessidade de assistência ventilatória. Instabilidade hemodinâmica e choque. Hipotermia. Midríase não reagente. O eletroencefalograma pode ser iso-elétrico, simulando morte encefálica. Apesar disto, o exame de fluxo mostrará perfusão cerebral presente.
- **Diagnóstico:** baseia-se nos sinais e sintomas clínicos. Considerar também outros diagnósticos: acidente vascular encefálico, hematomas intracranianos, encefalopatia hipóxica, hipotireoidismo, convulsões, infecção do SNC e falência hepática ou renal. O *screening* toxicológico é capaz de detectar barbitúricos e há possibilidade de também realizar dosagem do nível sérico.
- **Tratamento:**
 - **Geral:** esvaziamento gástrico (uso questionável após várias horas). Carvão ativado *seriado*, até

24h após a intoxicação. Corrigir distúrbios eletrolíticos. Aplicar medidas de suporte.

- *Específico*: a diurese forçada, com a utilização de furosemida, é questionável. Alcalinização do pH urinário: NaHCO_3 , 1mEq/kg, para manter o pH urinário maior que 7,5. Suporte respiratório e hemodinâmico em UTI. Diálise, se a dose ingerida for maior que 5g ou o nível sérico for maior que 80mcg/mL. A hemoperfusão em carvão ativado é indicada para casos graves.

Diazepínicos

Aumentam os efeitos inibitórios do ácido GABA, causando depressão do SNC. A intoxicação pode ser detectada por *screening* toxicológico.

- *Clínica*: sedação, sonolência, diplopia, disartria, ataxia, confusão mental, depressão respiratória, hipotensão. Casos graves são relativamente raros.
- *Tratamento*: esvaziamento gástrico e carvão ativado.
- *Antídoto*: flumazenil (Lanexat®), 0,2 a 0,3mg IV, repetir 0,1mg até o máximo de 3mg. Há risco de ressedação para as drogas de meia-vida maior, podendo ser necessário repetir o antídoto. Pode facilitar convulsões. Aplicar sintomáticos e realizar as medidas de suporte.

Opioides

A intoxicação por opioides geralmente ocorre por *codeína*, *morfina*, *meperidina*, *metadona*, *nalbufina*, *fentanila* e *heroína*.

- *Clínica*: tríade clássica (92% sensibilidade/76% especificidade): depressão neurológica (escala de coma de Glasgow ≤ 12); depressão respiratória (frequência respiratória ≤ 12) e miose puntiforme ou evidência de uso de drogas. Outros: hipotermia, vômitos, hipotonia, convulsões, edema pulmonar não cardiogênico (SDRA).
- *Diagnóstico*: o *screening* toxicológico confirma o diagnóstico. Não detecta fentanila.
- *Tratamento*: esvaziamento gástrico, caso tenha ocorrido ingestão de até várias horas, carvão ativado e monitorização em UTI.
- *Antídoto*: Naloxona (Narcan®), 0,2 a 0,4mg IV, repetindo até o paciente apresentar melhora. A dose máxima é de 10mg. Também tem meia-vida curta e pode ser necessário realizar repetição a cada 20 a 60min. Se for ineficaz, reconsiderar o diagnóstico. Pode ser administrado pelo tubo orotraqueal.

Neurolépticos

A intoxicação por neurolépticos geralmente ocorre por fenotiazínicos, como clorpromazina, levomepromazina, tioridazina.

- *Clínica*: quadro neurológico que pode surgir até alguns dias após a ingestão e caracteriza-se por depressão do SNC e quadro extrapiramidal, como o *parkinsonismo*, apresentando imobilidade facial, fala lenta e monótona, rigidez, postura e marcha anormais, perda dos movimentos associados, catatonia e movimentos repetitivos, como “enrolar de pílulas”.
- *Reações distônicas ou discinesias*: estas reações são mais comuns em crianças.
 - Distonias: crises oculógiras com desvio forçado do olhar; torção do pescoço e torcicolo; espasmo da mandíbula, com incapacidade de abrir e fechar a boca; espasmos dos lábios; espasmos da língua, com protrusão e ondulação; distorções faciais; dificuldade para falar e deglutir; arqueamento das costas; hiperextensão do pescoço, tronco e opistótono; choro lancinante.
 - Discinesias: contrações clônicas involuntárias de grupos musculares, pestanejamento, tiques e contrações faciais; movimentos mastigatórios e estalos labiais; movimentação labial tipo “fo-cinho de coelho” e movimentos de encolher os ombros e pedalar.
- *Acatisia*: desejo incoercível de se movimentar, no qual o indivíduo é incapaz de ficar parado. Esta reação é comum no uso de metoclopramida e bromoprida.
- *Diagnóstico*: quadro clínico compatível. Uma gota de ácido sulfúrico a 50% em tira de Phenistix® embebida em urina suspeita. O aparecimento de cor violeta indica possível intoxicação por fenotiazinas.
- *Tratamento* (é o mesmo para fenotiazinas, butirofenonas e tioxantenos): fazer lavagem gástrica e administrar carvão ativado; realizar assistência respiratória; corrigir distúrbios hidroeletrólitos; aplicar sintomáticos e realizar medidas de suporte. Em caso de arritmias, aplicar lidocaína ou fenitoína IV. Quadro extrapiramidal: no caso de reações distônicas e parkinsonismo, utilizar Akineton® (biperideno). Em crianças administrar 1 a 3mg IV até diminuírem ou cessarem as reações, em adultos 2mg IM/IV, repetindo a cada 30 minutos, se necessário.

Síndrome neuroléptica maligna

Pode ocorrer após início ou aumento da dose de qualquer neuroléptico, sendo 90% dentro de dez dias após o início

do medicamento. O mecanismo que provoca esta síndrome é o bloqueio da dopamina no SNC.

- **Diagnóstico:** tratamento com neurolépticos nas últimas quatro semanas, hipertermia maior que 38°C, rigidez muscular intensa e pelo menos cinco dos seguintes: alteração no estado mental, taquicardia, hipertensão ou hipotensão, sudorese ou sialorreia, tremores, incontinência, elevação de creatinina fosfocinase ou mioglobina urinária, leucocitose, acidose metabólica e exclusão de doença sistêmica induzida por drogas ou neuropsiquiátrica.
- **Tratamento:** manter o paciente em repouso. Hidratar o paciente com líquidos, pois a desidratação é fator desencadeante. Suspender todos os neurolépticos. Administrar benzodiazepínicos, se o paciente apresentar agitação. Controle agressivo da hipertermia: compressas frias, antipiréticos, fluidos venosos resfriados, bolsas de gelo, resfriamento por evaporação. Mediar rigidez muscular com *dantroleno* (1 ampola = 20mg), 1 a 3mg/kg IV de ataque + 10mg/kg/dia IV/VO de manutenção, em doses divididas. Se houver rabdomiólise, realizar hidratação vigorosa e considerar bicarbonato de sódio IV.

Simpaticomiméticos

A intoxicação por simpaticomiméticos é causada por substâncias como anfetaminas, cocaína, efedrina entre outras.

São drogas muito comuns em descongestionantes nasais. Os casos de intoxicação são mais frequentes em crianças. A síndrome simpaticomimética em adolescentes e adultos jovens chama atenção para a possibilidade de intoxicação por cocaína.

- **Clínica (síndrome simpaticomimética):** taquicardia e hipertensão, podendo ocorrer bradicardia reflexa; hipertermia; midríase; pele úmida; mucosas secas; agitação; ansiedade e até quadros psicóticos.
- **Tratamento:** esvaziamento gástrico (questionável se útil após várias horas) e carvão ativado. Sintomáticos e medidas de suporte. Atropina para bradicardia sintomática. Propranolol na extrassístolia (evitar quinidina e similares).

Cocaína

- **Clínica da overdose:** euforia seguida de depressão e agitação. Taquicardia, arritmias e hipertensão, chegando a infarto do miocárdio, choque cardiogênico e acidente vascular encefálico hemorrágico. **Hipertermia** e midríase. Dispneia, edema pulmonar e até insuficiência respiratória. Cefaleia intensa,

psicose, convulsões, alucinações, fasciculações e paralisia muscular. Rabdomiólise e mioglobinúria podem causar lesão renal.

- **Tratamento:** ambiente calmo e confortável. Carvão ativado, apenas em casos de ingestão. Tratamento agressivo da agitação e hipertermia: sedação com diazepam, resfriamento ativo e passivo (considerar bloqueio neuromuscular) para hipertermia. Administração de haloperidol, 2 a 5mg IM/IV, nas psicoses. Beta-bloqueadores podem piorar a evolução, pois a estimulação alfa-adrenérgica fica sem bloqueio, mas labetalol pode ser usado para taquicardia e arritmias, pois é alfa e beta-bloqueador. Nitroprussiato e beta-bloqueador podem ser usados para crise hipertensiva e isquemia miocárdica. Utiliza-se diazepam, se houver convulsões. Broncodilatadores e corticoides para broncoespasmo.

Beta-bloqueadores

São antagonistas competitivos dos receptores β . Alguns deles têm atividade estabilizadora de membrana no miocárdio e podem causar alargamento do complexo QRS e reduzir a contratilidade.

- **Clínica da intoxicação:** depende do tipo de droga, da quantidade e do tempo de ingestão, coingestões e comorbidades. 97% dos pacientes desenvolvem sintomas dentro de 4h. Pacientes assintomáticos com eletrocardiograma normal após 6h da ingestão normalmente não necessitam de UTI. Os sintomas cardiovasculares são hipotensão, bradicardia, bloqueios atrioventriculares, insuficiência ventricular esquerda com ou sem edema agudo de pulmão. Outros sintomas são broncoespasmo, hipoglicemia, hipercalemia, letargia, torpor, coma, convulsões (risco maior com propranolol).
- **Tratamento:** aplicar as medidas de suporte. A ême-se provocada é contraindicada pelo risco de parada cardiorrespiratória. A lavagem gástrica é útil até 1h após a ingestão. Carvão ativado (uso seriado não tem evidências de utilidade). Para os sintomas cardiovasculares: expansão volêmica, vasopressores, atropina, marca-passo transvenoso e glucagon. O glucagon reverte a depressão miocárdica e a bradicardia, ação mediada pela adenil-ciclase que aumenta influxo de cálcio. Dose de 5 a 10mg IV em bolus (administrado em 1min), seguido de manutenção de 1 a 10mg/h. O diluente contém fenol, 1mg de fenol para cada 2mg de glucagon, que pode induzir hipotensão e arritmias. Para reduzir o risco de toxicidade pelo fenol, diluir o glucagon em salina ou SG5%.

A infusão de solução de glicose-insulina parece promissora e está sob investigação.

Bloqueadores de cálcio

Os bloqueadores de cálcio promovem inibição seletiva do movimento de íons de cálcio através da membrana das musculaturas cardíaca e lisa vascular, durante a fase de entrada lenta da excitação-contracção. As ações podem variar entre os medicamentos. O verapamil tem maior efeito inotrópico negativo. Verapamil e diltiazem deprimem o nó sinusal e a condução lenta pelo nó atrioventricular. O nifedipino tem maior efeito vasodilatador. O sintoma mais comum é a hipotensão, que surge até 6h após a ingestão. Existem apresentações de liberação prolongada que podem retardar o aparecimento dos sintomas. Seguem-se náuseas e vômitos. Pode haver letargia, confusão e coma. Pode haver hiperglicemia por inibição da secreção de insulina. Convulsões são muito raras.

- **Tratamento:** a lavagem gástrica pode ser útil até 8h após a ingestão de apresentações de liberação prolongada. Nestes casos, também se pode tentar irrigação intestinal total. O carvão ativado seriado e a hemodiálise não são úteis. A hemoperfusão em carvão ativado pode ser útil para verapamil em presença de disfunção hepática. Para a hipotensão, usar expansão volêmica e gluconato de cálcio, administrar 2 a 3g ou 0,2 a 0,5mg/kg de solução a 10% a cada 15 a 20min, em um total de 4 doses. Glucagon, 5 a 10mg IV em bolus (administrado em 1min), seguido de manutenção de 1 a 10mg/h pode reduzir a necessidade de vasopressores. A infusão de solução de glicose-insulina parece promissora e está sob investigação.

Cáusticos

Ácidos

Os ácidos atuam causando necrose de coagulação.

- **Clínica:** dor intensa, podendo haver espasmo de glote; sialorreia; vômitos, inclusive sanguinolentos ou escuros; edema e inflamação de orofaringe laringe e vias aéreas; além de esofagite cáustica. A inalação de vapores pode causar insuficiência respiratória aguda e edema pulmonar.
- **Complicações:** perfuração com mediastinite e/ou peritonite. Estenose esofágica cicatricial.
- **Tratamento:** não realizar esvaziamento gástrico. Não usar carvão ativado, pois impede a endoscopia. Dar demulcentes, como óleo de oliva e clara de ovo.

Realizar controle da dor e assistência respiratória. Corrigir distúrbios hidroeletrólitos. Neutralizantes suaves, como hidróxido de alumínio e magnésio ou cálcio, são questionáveis, pois impedem a realização de endoscopia. *Não usar bicarbonato.*

- **Endoscopia precoce:** para contato com a pele, lavar abundantemente com água e sabão. Em caso de contato com os olhos, irrigar copiosamente com SF 0,9% e encaminhar ao oftalmologista.

Alcalis (bases)

Agem causando necrose de liquefação, mais profunda. O *hipoclorito de sódio* (água sanitária) é uma base fraca. A ingestão causa poucas lesões (Fig. 29.9). Se ocorrerem vômitos, suspender a dieta e usar demulcentes e bloqueadores H_2 /bomba de prótons. Pode haver necessidade de endoscopia para avaliar as lesões.

Hidróxido de sódio (soda cáustica)

O hidróxido de sódio possui base forte e é bastante corrosivo. A ingestão causa *lesões muito graves*, com alta mortalidade e morbidade. A estenose cicatricial de esôfago é muito comum. O seu tratamento é semelhante ao dos ácidos. Usar demulcentes. *Não neutralizar*, pois a reação é exotérmica e pode piorar as lesões, e não usar carvão ativado.

- Classificação endoscópica das lesões por cáusticos (Zargar):
 - **Grau 0:** exame normal.
 - **Grau 1:** edema e hiperemia da mucosa.
 - **Grau 2/a:** ulcerações superficiais, erosões, friabilidade, bolhas, exsudato e hemorragia.
 - **Grau 2/b:** grau 2/a acrescido de ulcerações pouco profundas ou circunferenciais.
 - **Grau 3:** múltiplas ulcerações profundas e extensas áreas de necrose.

Derivados do petróleo

Mistura de hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos, olefínicos e naftênicos, além de benzeno. São “veículos” de vários produtos de uso domiciliar. Causam lesão endotelial com hemorragia, edema e petéquias em todos os órgãos. São lipossolúveis e têm alta afinidade pelo SNC. Acidentes com crianças são comuns.

- **Clínica da intoxicação:** lesão de mucosa gastrointestinal com vômitos, cólicas e diarreia, podendo haver hemorragia digestiva. No SNC, causa tonturas, irritabilidade e letargia até o coma. Nos pulmões, causa pneumonite química aspirativa, com alterações

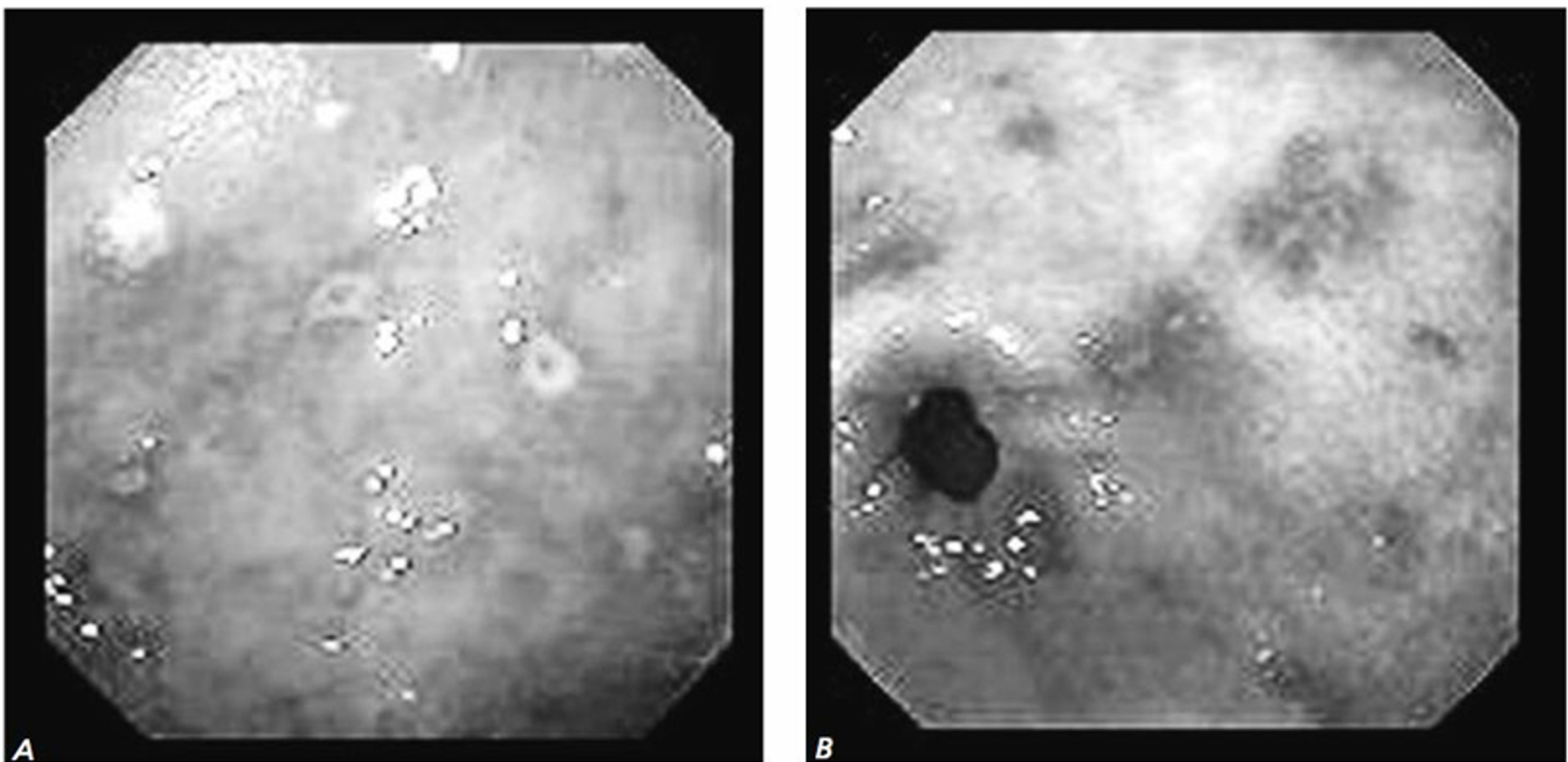


Figura 29.9 – (A e B) Ulcerações gástricas e pré-pilóricas por água sanitária³.

radiológicas que podem surgir muito precocemente (após 30min do acidente).

- **Tratamento:** *não fazer esvaziamento gástrico*. Proteger as vias aéreas. Se houver pneumonite no exame radiológico, não se deve indicar os antibióticos de imediato, mas reavaliar após 24 a 48h, pois pode haver infecção bacteriana secundária, com necessidade de antibioticoterapia. Muitas vezes, é difícil ter certeza se há infecção, pois ambos, pneumonite e pneumonia, cursam com febre, leucocitose e alterações radiológicas. Os corticoides não parecem ser eficazes. Aplicar as medidas de suporte.

Álcoois não etílicos

Álcool metílico (metanol)

Um líquido incolor, inodoro, de sabor amargo e altamente volátil. É utilizado na síntese química, como solvente para vernizes, na fabricação de cosméticos, polidores e como combustível. As intoxicações podem ser ocupacionais, por consumo inadvertido ou proposital, como bebida alcoólica ou adulterante de bebida alcoólica. A absorção é rápida e com pico plasmático de 30min após a ingestão. Também é absorvido pela pele e pela via respiratória. É metabolizado no fígado pela *desidrogenase alcoólica* em formaldeído, que, pelo *aldeído desidrogenase*, forma ácido fórmico. O ácido fórmico é a principal toxina; 150 a 240mL de uma solução a 40% podem ser letais.

- **Clínica da intoxicação:** dor abdominal, náuseas e vômitos. Distúrbios neurológicos (Fig. 29.10), como cefaleia, embriaguez, tonturas, ataxia, confusão, convulsões, coma, hemorragias cerebrais (putaminais). Alterações visuais, como midríase não reage, edema de nervo óptico, fotofobia, borramento visual, redução do campo visual e cegueira completa. Distúrbios metabólicos (acúmulo do ácido fórmico), como acidose metabólica com aumento do *anion-gap*. Urina ácida (pH < 5). Insuficiência respiratória. Choque. A recuperação costuma deixar sequelas oculares e neurológicas.
- **Tratamento:** lavagem gástrica, até 1h após a ingestão. Para a inibição da desidrogenase alcoólica, utilizar etanol, pois prolonga a meia-vida do metanol e permite ganhar tempo para o tratamento. Manter os níveis de etanol entre 100 e 200mg/dL. Administrar etanol por via oral ou venosa (0,6mg/kg ataque + 66mg/kg/h). Fomepizol (4-metilpirazol), 15mg/kg IV de ataque + manutenção de 10mg/kg IV 12/12h (voltar para 15mg/kg 12/12h após 48h). Para a remoção do tóxico e metabólitos, realizar hemodiálise de urgência, caso os níveis de metanol sejam maiores que 50mg/dL ou haja acidose refratária, ingestão de dose letal ou evidência de lesão em órgãos. Manter diálise até resolução da acidose ou níveis < 25mg/dL. Utilizar bicarbonato de sódio para

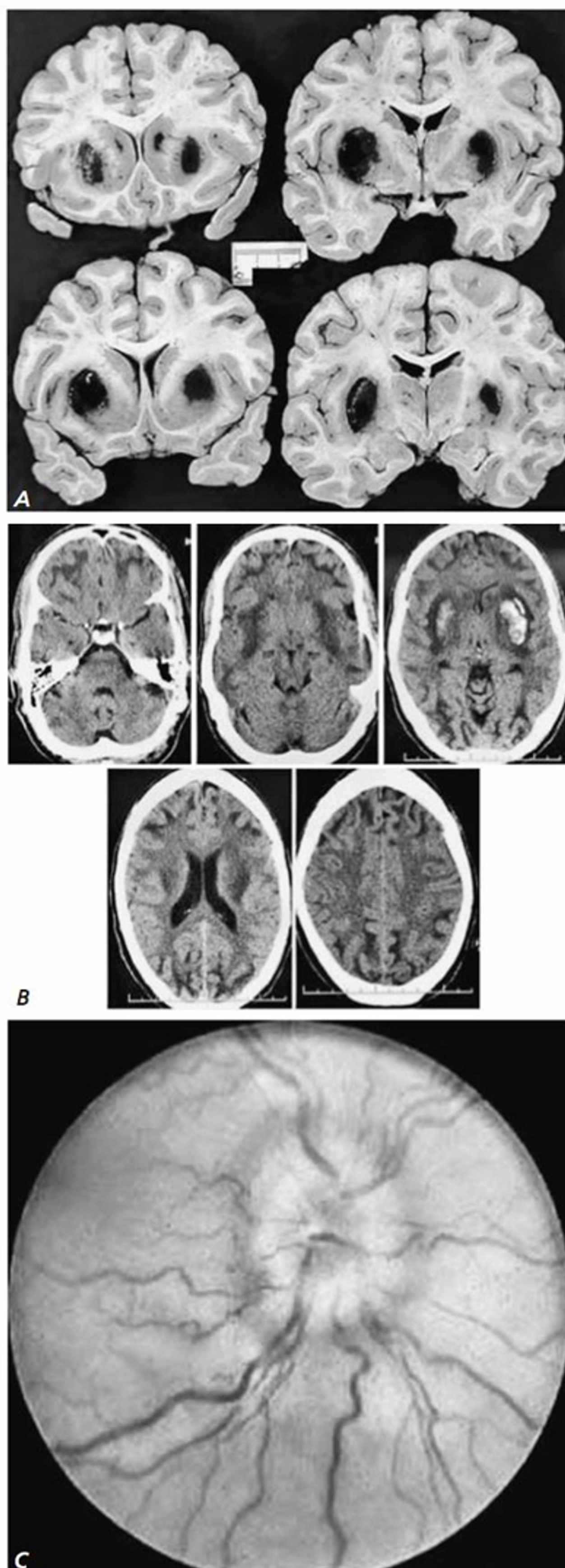


Figura 29.10 – (A a C) Lesões causadas por metanol.

controle da acidose. Corrigir distúrbios eletrolíticos. Aplicar as medidas de suporte.

Etilenoglicol

Líquido inodoro de sabor adocicado e acre, semelhante ao suor. Obtido da hidratação do óxido de etileno. Utilizado como anticongelante, umectante, solvente de plásticos, formulação de tintas, fibras e ceras. A dose letal para adultos é de 100mL. Possui absorção oral rápida com metabolização hepática (desidrogenase alcoólica) em glicolaldeídos, glicolatos, glicoxilatos e oxalatos, todos tóxicos. Formação de oxalato de cálcio que provoca hipocalcemia, IRA, disfunção miocárdica e sintomas neurológicos.

- A clínica é caracterizada por 3 fases:
 - *Fase 1 (30min a 12h)*: embriaguez, ataxia, convulsões, acidose metabólica (AG elevado), cristalúria e hipocalcemia. Edema cerebral, que pode levar ao coma e ao óbito.
 - *Fase 2 (12 a 24h)*: disfunção miocárdica (edema pulmonar com pressão arterial baixa) e pneumonia aspirativa.
 - *Fase 3 (2 a 3 dias)*: IRA por NTA (precipitação de cristais de oxalato de cálcio). Há relato de sequelas neurológicas em sobreviventes.
- *Tratamento*: semelhante ao do metanol. Manter diálise até níveis indetectáveis de etilenoglicol e resolução da acidose.

Monóxido de carbono

O monóxido de carbono é um gás não-irritante, incolor, inodoro e insípido, ou seja, apresenta alto risco! É formado pela combustão incompleta de materiais contendo carbono. A intoxicação ocorre por inalação de fumaça, escapamento de automóveis e queima de carvão ou gás em ambientes fechados. O monóxido de carbono também pode ser gerado pelo metabolismo hepático do diclorometano contido em tintas e removedores de verniz. Ainda é a principal causa de morte por envenenamento nos EUA. O monóxido de carbono liga-se à hemoglobina com afinidade 240 vezes maior que o oxigênio, reduzindo os níveis de oxihemoglobina e a capacidade de transporte de oxigênio. Também há inibição direta da respiração celular por bloqueio da citocromo-oxidase. A gravidade da intoxicação depende da concentração de monóxido de carbono, da duração da exposição e da ventilação minuto. É comum ocorrerem envenenamentos coletivos causados pelo monóxido de carbono. O oxímetro de pulso comum não distingue a oxihemoglobina da carboxihemoglobina, logo a SpO₂ pode ser “normal”. Sangue venoso vermelho rutilante é um achado característico.

- **Clínica:** até 5% de carboxihemoglobina é bem tolerado. Os quadros leves (5 a 10% de carboxihemoglobina) apresentam cefaleia e leve dispneia. Os quadros moderados (10 a 30% de carboxihemoglobina) apresentam cefaleia, tonturas, fraqueza, dispneia, irritabilidade, náuseas e vômitos. Pode simular quadro gripal ou gastroenterite. Há risco de infarto agudo do miocárdio em coronariopatas. Os quadros graves (> 50% de carboxi-hemoglobina) apresentam coma, convulsões, colapso cardiovascular e morte. O nível de carboxi-hemoglobina nem sempre se correlaciona com os sintomas e a gravidade. Dez a 30% dos sobreviventes podem ter sequelas neuropsiquiátricas, que surgem de 3 a 240 dias após uma aparente recuperação, com parkinsonismo, estado vegetativo persistente, perda da memória recente, distúrbios comportamentais, perda auditiva, incontinência e psicose. 50 a 75% destes pacientes podem se recuperar completamente dentro de um ano.
- **Tratamento:** o oxigênio a 100% reduz a meia-vida da carboxi-hemoglobina de 5 a 6h para 40 a 90min. A adição de 4,5 a 4,8% de CO² em um circuito sem reinalação permite manter normocapnia, mesmo com hiperventilação, e evita a alcalose respiratória. O oxigênio hiperbárico pode reduzir a meia-vida da carboxi-hemoglobina para 15 a 30min, mas as evidências científicas ainda são fracas. A sua melhor indicação é para casos muito graves, se houver equipamento facilmente disponível.

Pesticidas

Organofosforados

Os organofosforados inibem a acetilcolinesterase de forma irreversível, levando ao acúmulo de acetilcolina, com consequente síndrome colinérgica. Os organofosforados são lipofílicos e, portanto, rapidamente absorvidos (Fig. 29.11).

- **Clínica:** síndrome colinérgica.
 - **Sinais muscarínicos:** bradicardia, hipotensão, diarreia, cólicas, vômitos, sudorese, sialorreia, lacrimejamento, hipersecreção brônquica, miose, broncoconstrição.
 - **Sinais nicotínicos:** tremores, espasmos, flacidez, paralisia muscular, fasciculações.
 - **Sistema nervoso central:** cefaleia, agitação, tremores, ataxia, confusão mental, convulsões, coma.
 - **A insuficiência respiratória** é a principal causa de óbito.
- **Diagnóstico:** é estabelecido pelos sinais e sintomas clínicos (a clínica é suficiente). A dosagem do nível sérico da atividade da colinesterase também pode ajudar no diagnóstico. Dosagens sequenciais são mais úteis. Níveis normais não descartam intoxicação (pois existe grande variação do normal). Em intoxicações graves, pode-se encontrar um nível de atividade menor que 20 a 50%.
- **Tratamento:** realizar descontaminação cuidadosa. A lavagem gástrica é útil, se realizada imediatamente após a ingestão. O carvão ativado pode ser administrado, mas seu uso é pouco eficaz pela rapidez da absorção.

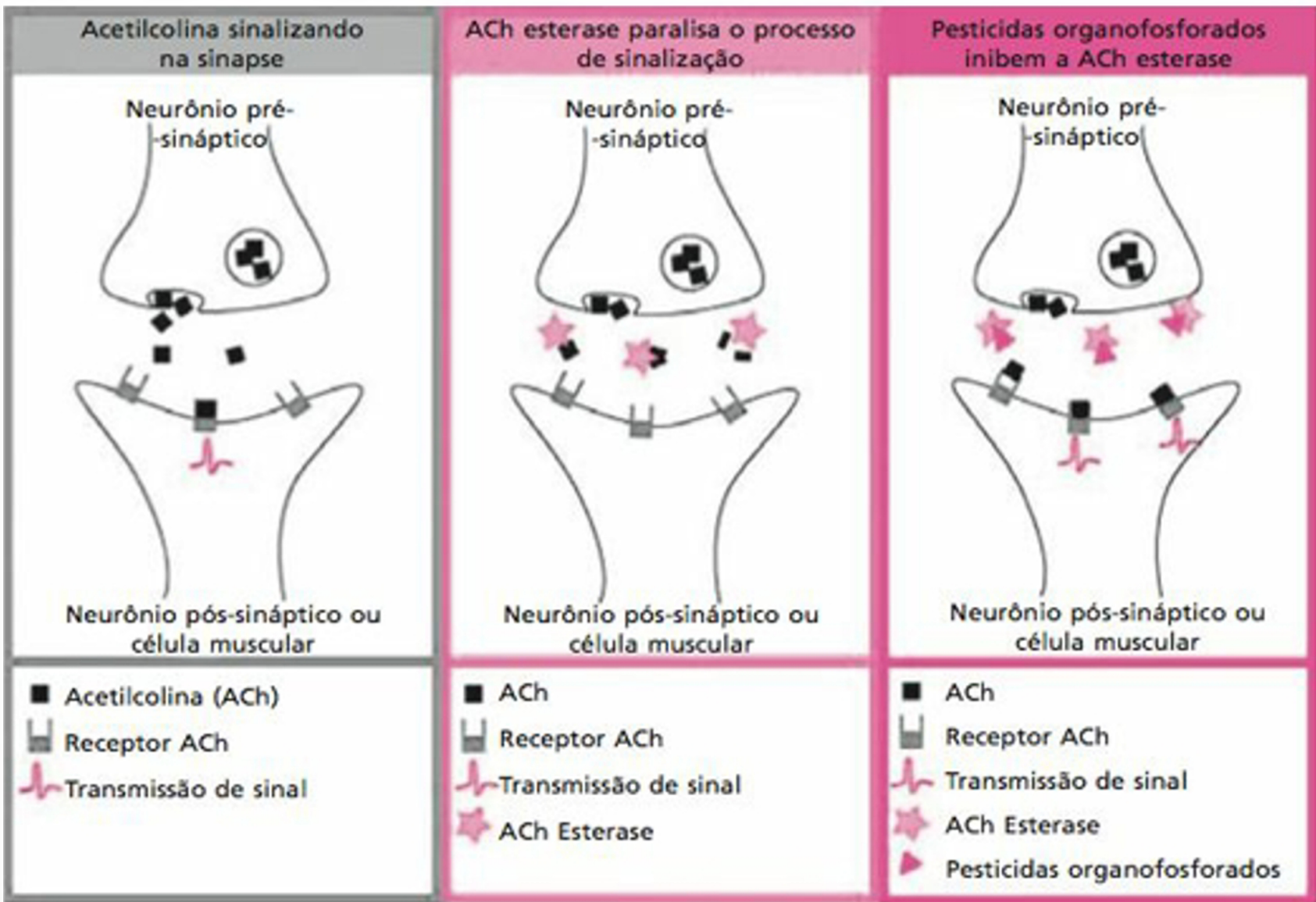


Figura 29.11 – (A a C) Mecanismo de ação dos organofosforados.

- **Atropinização:** usar 1 a 4mg de atropina (4 a 16 ampolas) por via endovenosa a cada 10 a 20min até melhora do quadro colinérgico ou até aparecimento de sinais de intoxicação pela atropina (sinais anticolinérgicos). Não recomendamos usar atropina em bombas de infusão, para não correr o risco de redução da vigilância sobre um paciente que precisa de reavaliações constantes. Aumentar o intervalo das doses conforme avaliação clínica, à medida que ocorre melhora dos sintomas. A atropina não tem efeito sobre os sintomas nicotínicos.
- **Reativadores da colinesterase:** reativam a colinesterase fosforilada e impedem nova inibição. A administração precoce é essencial para melhores resultados. Administrar pralidoxima (Contrathion®) 200mg, 1 a 2g IV ataque em 20min + infusão contínua de 200 a 500mg/h com redução gradual. Necessário suporte em UTI, que pode durar de 5 a 14 dias. Evitar opiáceos, aminofilina e fenotiazínicos. Utilizar diazepínicos para convulsões. A mortalidade é de 15 a 36%.

Carbamatos

Os carbamatos promovem inibição reversível da acetilcolinesterase. A sintomatologia é semelhante a dos organofosforados, mas a resolução do quadro é mais rápida (melhora em 24 a 48h). Não produzem toxicidade no SNC, devido à baixa penetração no tecido nervoso. Não costuma ser necessário o uso da pralidoxima.

Organoclorados

Inseticidas de uso agrícola e domiciliar, como DDT, Aldrin e Mirex.

- **Clínica:** hipotensão, taquicardia, arritmias (até fibrilação ventricular), náuseas, vômitos, convulsões e insuficiência respiratória.
- **Tratamento:** remover o paciente do ambiente contaminado e realizar lavagem corporal. Provocar vômitos e fazer lavagem gástrica, caso tenha ocorrido ingestão. Utilizar carvão ativado. Corrigir os distúrbios hidroeletrólíticos. Em caso de convulsões, utilizar diazepam. Evitar o uso de simpaticomiméticos. É necessário o suporte em UTI.

Raticidas

Anticoagulantes (derivados da cumarina)

Os anticoagulantes promovem a inibição dos fatores K dependentes.

- **Clínica:** manifestações gastrointestinais e sangramentos.
- **Tratamento:** esvaziamento gástrico e carvão ativado. Vitamina K (Kanakion®), em doses de até 150mg/dia. Concentrados de fatores de coagulação, como Prothromplex-T®, Beriplex® e Octaplex®, podem ser usados para corrigir a coagulopatia. Uso de hemoderivados, conforme necessário. Suporte em UTI para os casos graves.

Fluoroacetato de sódio – Composto 1080

Causa hipóxia celular por inibição do ciclo de Krebs.

- **Clínica:** náuseas, vômitos, cianose, arritmias, convulsões e insuficiência respiratória.
- **Tratamento:** esvaziamento gástrico e carvão ativado. Aplicar as medidas de suporte.

Estricnina

- Antagonista do neurotransmissor glicina.
- **Clínica:** quadro semelhante ao tétano com trismo e rigidez muscular do pescoço e da face, hiper-reflexia, hiperexcitabilidade, espasmos e insuficiência respiratória causada pelos espasmos. Não há perda da consciência.
- **Tratamento (semelhante ao do tétano):** suporte em UTI, assistência ventilatória, controle dos espasmos com diazepínicos e bloqueadores neuromusculares.

Herbicidas (paraquat)

Composto quaternário de amônia (solução a 20%). Odor desagradável e substâncias nauseantes costumam ser adicionados ao produto para dificultar ou inibir a ingestão acidental. Inativado quando entra em contato com o solo.

- **Toxicologia:** É hidrossolúvel e mal absorvido pela pele. A absorção gastrointestinal também é baixa, 5 a 10% da dose ingerida, mas é suficiente para causar graves efeitos. A inalação do aerossol é pouco tóxica. A ingestão de mais de 50mL é potencialmente fatal. Após absorvido, tem alta afinidade pelo tecido pulmonar, com pico de concentração pulmonar em cinco dias. A eliminação renal ocorre em até 48h, mas 20 a 30% permanecem ligados aos tecidos com eliminação lenta (2 a 3 semanas). Inibe a conversão de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) em nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH), tornando as células suscetíveis à ação dos radicais superóxido, hidroperoxi e peróxido de hidrogênio, provocando fibrose pulmonar intra-alveolar.

- **Clínica:** dor de garganta, devido a erosões e ulcerações na boca, faringe, laringe e esôfago (efeitos corrosivos). Manifestações sistêmicas ocorrem dias após, como IRA por NTA, necrose hepática centrolobular, necrose miocárdica, hemorragia cerebral/adrenal e congestão pulmonar. Os casos graves podem ir a óbito na fase aguda, os casos menos graves melhoram após uma semana e evoluem com fibrose pulmonar progressiva, com hipoxemia que pode levar a óbito mais tardio.
- **Tratamento:** êmese provocada, se realizada no local do acidente. Lavagem gástrica demorada com adsorvente: terra de Fuller solução a 30% (Fig. 29.12), solução de bentonita a 7% ou carvão ativado. Terra de Fuller e carvão ativado seriados podem ser úteis. Realizar lavagem corporal demorada com água, em caso de contato com a pele. A hemodiálise não é eficaz. A hemoperfusão em carvão ativado pode ser tentada até 10h após o acidente. Doses elevadas de ácido ascórbico e riboflavina podem atenuar os efeitos do paraquat nos mecanismos de oxirredução.

Plantas tóxicas

Plantas cáusticas

- **Toxicologia:** possuem um látex irritante ou cáustico (Fig. 29.13), além de fitotoxinas com propriedades hemaglutinantes.
- **Clínica:** lesões irritativas na pele, pruriginosas e dolorosas, com intensa queimação, desde eritema até vesículas que podem gerar infecção. A ingestão causa irritação mucosa, odinofagia e sialorreia. Pode haver dor retroesternal e abdominal, disfagia, náuseas e vômitos. O contato com os olhos provoca conjuntivites e até lesões de córnea que podem comprometer a visão.
- **Tratamento:** para as lesões de pele, utilizar antissépticos, corticoides tópicos e anti-histamínicos. Em caso de ingestão, o esvaziamento gástrico é geralmente desnecessário. Usar sintomáticos e demulcentes (leite, óleo de oliva, clara de ovo). Se ocorrer contato com os olhos, lavar com água corrente abundante e usar colírios antissépticos. Nos casos mais graves, utilizar corticoides e anti-histamínicos. Realizar consulta oftalmológica de urgência.

Plantas alergênicas

O exemplar típico deste grupo de plantas é a “comigo-ninguém-pode” (*Dieffenbachia picta*) da família *Araceae*, demonstrada na Figura 29.14. As partes mais tóxicas são as folhas e talos, e o princípio ativo corresponde a ráfides de oxalato de cálcio. A dose letal é de 30g/kg.



A



B



C

Figura 29.12 – (A) Terra de Fuller e (B e C) lesões pulmonares por paraquat.



Figura 29.13 – Plantas cáusticas. (A) bico-de-papagaio. (B) Coroa-de-Cristo. (C) avelós.



Figura 29.14 – Plantas alergênicas. (A) Comigo-ninguém-pode. (B) Antúrio. (C) Copo-de-leite.

- **Sintomas:** irritação em mucosas, com edema de lábios e língua e palato com dor em queimação; sialorreia; disfagia; cólicas abdominais; náuseas; vômitos e afonia. O contato com os olhos produz intensa irritação, fotofobia e lacrimejamento.
- **Tratamento:** lavagem gástrica (sonda calibrosa). Uso de sintomáticos, como leite, clara de ovo e azeite de oliva. Fazer bochechos com solução de hidróxido de alumínio. Administrar analgésicos e antiespasmódicos. Corticoides e anti-histamínicos nos casos graves. Em caso de lesões oculares, realizar lavagem demorada com água corrente e utilizar colírios antissépticos.

Vegetais cardiotóxicos

Os exemplos de plantas que contêm cardiotoxinas são *Digitalis lanata*, “Chapéu de Napoleão” (*Thevetia nerifolia*) e “Espirradeira” (*Nerium oleander*) (Figs. 29.15 e 29.16). Todas promovem sintomatologia semelhante, devido à

presença de glicosídeos cardiotônicos. Abordaremos a intoxicação pela espirradeira.

- **Toxicologia:** todas as suas partes são muito tóxicas. Contém glicosídeos cardioativos, como oleandrina, nerioside, folineurina entre outros com ação digitálica, rosagenina, semelhante à estricnina e glicosídeos cianogênicos.
- **Clínica:** manifestações gastrintestinais, como náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia mucosanguinolenta. Manifestações neurológicas, como vertigem, midríase, sonolência, torpor e coma. Manifestações cardíacas, como arritmias (bloqueios, extrassístoles, taquicardias, fibrilações atrial e ventricular). Óbito por parada cardíaca em sístole.
- **Tratamento:** sintomáticos e antiespasmódicos para os distúrbios digestivos e a proteção gástrica. A lavagem gástrica pode ser difícil (utilidade questionável). Corrigir distúrbios eletrolíticos. Se o paciente



Figura 29.15 – Chapéu-de-Napoleão. (A) Arbusto. (B) Flor. (C) Fruto.

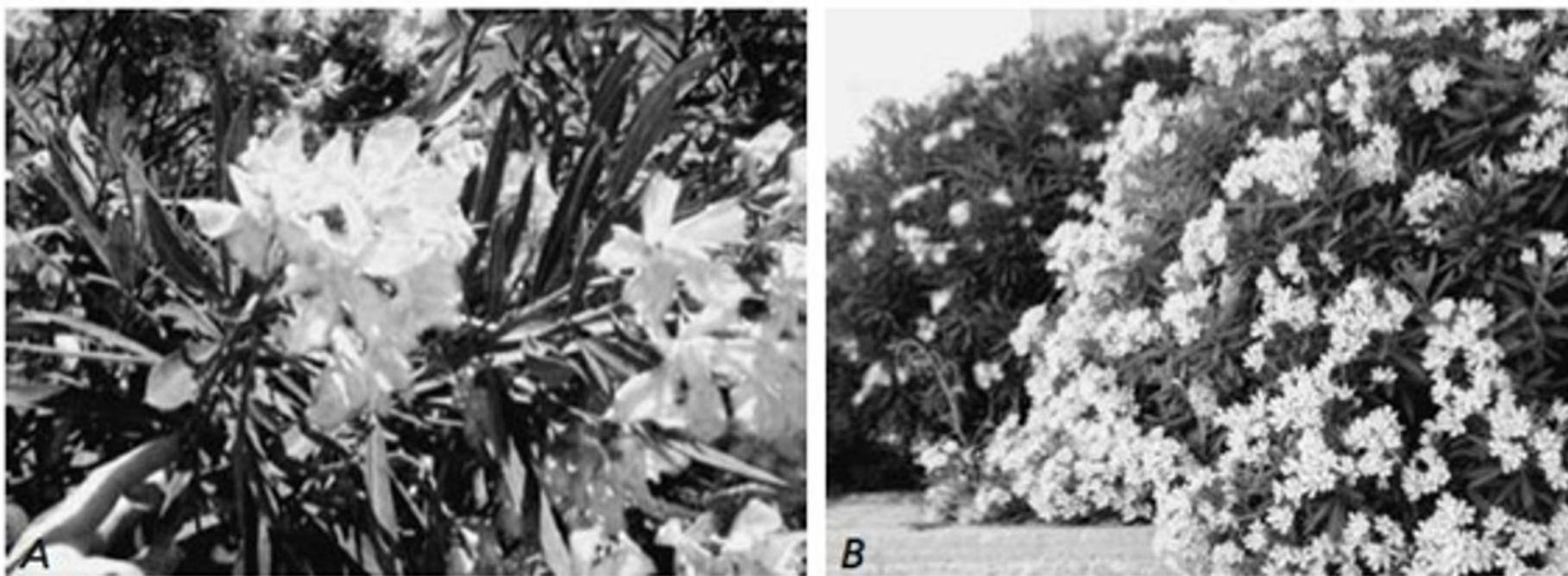


Figura 29.16 – (A e B) Espirradeira (*Nerium oleander*).

apresentar manifestações cardíacas, encaminhá-lo para a UTI. A fenitoína é a droga de escolha para arritmias, dose de 7 a 10mg/kg/dia em doses divididas ou em infusão contínua. Corrigir hiper ou hipocalemia. Uso de marca-passo provisório, caso haja bloqueios graves.

Vegetais beladonados

O exemplo típico deste grupo de plantas é a “Trombeta” ou “Saia-branca” (*Datura suaveolens*) (Fig. 29.17), pertencente à Família *Solanaceae*.

- **Toxicologia:** contém vários alcaloides: daturina (mistura de hiosciamina e escopolamina), atropina, hioscina, meteloidina e nor-hiosciamina, com maior concentração nas sementes. Promovem a inibição da acetilcolina e síndrome anticolinérgica/efeitos muscarínicos.
- **Clínica:** inicialmente náuseas e vômitos. O quadro anticolinérgico é caracterizado por pele quente e seca, rubor de face, mucosas secas, taquicardia, midríase intensa, disúria e oligúria, distúrbio de comportamento, confusão mental, agitação psicomotora e alucinações. Em casos graves, causa

depressão do SNC, manifestações cardiovasculares e respiratórias e óbito.

- **Tratamento:** esvaziamento gástrico, se em tempo hábil. Realizar lavagem gástrica, com água ou solução de permanganato de potássio ou de ácido tânico a 4%. Controlar a temperatura com meios físicos. Administrar diazepínicos para diminuir a agitação. Corrigir distúrbios eletrolíticos. Administrar fisostigmina para os casos graves, 2mg diluídos em 10mL de soro fisiológico 0,9%, repetir 1 a 2mg a cada 20min, se necessário.

Vegetais cianogênicos

As intoxicações por vegetais cianogênicos são raras, mas os acidentes por ingestão de mandioca brava crua ou mal cozida têm provocado óbitos na região Nordeste nos últimos anos. Comentaremos este tipo de acidente a seguir.

- **Intoxicação por mandioca brava** (*Manihot utilissima*), da família *Euphorbiaceae*:
 - **Botânica:** existem as variedades tóxica (amarga) e atóxica (doce) (Fig. 29.18). Morfologicamente, é muito difícil separar as duas variedades. As propriedades tóxicas sofrem influência de grande

número de fatores, como solo e clima. Mesmo a variedade atóxica pode produzir toxinas em determinadas condições. O princípio tóxico predomina na entrecasca da raiz.

- **Toxicologia:** a toxina (linamarina) é um glicosídeo da acetocianidrina, que libera, por hidrólise, o ácido hidrocianico. A quantidade de toxina depende da idade da planta, da continuidade do cultivo, da altitude, do solo, do clima e etc. A linamarina é termolábil e volátil, a exposição ao sol e o cozimento inativam a toxina. O ácido cianídrico liberado é um poderoso tóxico celular, inibe a citocromo-oxidase e vários sistemas enzimáticos, causando bloqueio da utilização do oxigênio pelas células. O sangue fica vermelho rutilante, mas há hipóxia celular. Como o metabolismo do ácido cianídrico forma tiocianatos, a pesquisa destes na urina é um bom teste diagnóstico.
- **Clínica:** os acidentes costumam envolver famílias, sendo frequente a morte de um ou mais membros. Ocorre intoxicação cianídrica de rápida evolução, com sintomas gastrointestinais, como náuseas,

vômitos, cólicas e diarreia. Irritação da mucosa respiratória; dispneia; aumento das secreções, seguido de bradpneia; apneia; cianose; sonolência; torpor e coma; convulsões tônicas com opistótono; trismo e midríase são característicos. Arritmias, hipotensão e choque também são comuns. O aspecto do sangue venoso é vermelho rutilante. Pode haver hálito de “amêndoas amargas”.

- **Tratamento:** evitar esvaziamento gástrico. Se feito, usar água oxigenada ou permanganato de potássio na solução de lavagem gástrica. Realizar desintoxicação usando o *esquema de Chen e Rose*. Administrar nitritos para formar *metemoglobina*. Esta se combina com o cianeto, formando *ciano-metemoglobina*, que é pouco tóxica. Iniciar com inalação de *nitrito de amila* por 30s, a cada 2min, enquanto se prepara infusão de *nitrito de sódio* a 3% (10mL para adultos). Há risco de hipotensão pelos nitritos. Se necessário, utilizar drogas vasoativas. A metemoglobina formada é tóxica e pode ser tratada com azul-de-metileno (1 a 2mg/kg IV) e vitamina C (1 a 2g IV). Em seguida,



Figura 29.17 – (A e B) *Datura suaveolens*.



Figura 29.18 – (A e B) *Manihot utilissima* (variedades tóxica e atóxica)⁴.

administrar hipossulfito de sódio em solução a 25% (25 a 50mL para adultos e 1mL/kg para crianças). Ocorrerá a formação de *tiocianatos*, de eliminação renal. Manter suporte às funções vitais em UTI. Realizar controle de distúrbios hidroeletrólíticos.

Plantas com proteínas tóxicas

Pinhão de purga, pinhão roxo (*Jatropha curcas*) e mamona (*Ricinus communis*) (Fig. 29.19).

- **Mamona** (*Ricinus communis*), da família Euphorbiaceae:
 - **Toxicologia:** as sementes contêm ricina (toxalbumina) e ricinina (alcaloide), além de proteínas alergênicas. A ingestão de torta de mamona ou das sementes mastigadas determina intoxicações graves. A dose letal para adultos é de 1mg/kg de ricina. Há descrição de óbito em crianças com ingestão de apenas uma semente, mas há grande variação na dose tóxica devido à idade, sensibilidade individual e maneira de ingestão.
 - **Clínica:** início rápido com náuseas e queimação em garganta. Após algumas horas, ocorrem vômitos intensos e recorrentes, seguidos de diarreia mucossanguinolenta e cólicas abdominais, astenia, pele fria e úmida, sede, mucosas secas, desidratação, hipotermia, taquicardia e oligúria. Vertigem, sonolência, torpor e coma, podendo haver evolução para o óbito. O início dos sintomas pode demorar até 15h. Pode haver anemia hemolítica, neutropenia e eosinofilia, por conta das propriedades aglutinantes da ricina. A poeira do beneficiamento industrial da mamona pode provocar quadros alérgicos graves (conhecidos como asma de Bauru). Quadros de urticária e edema angio-neurótico são descritos.

- **Tratamento:** realizar esvaziamento gástrico, lavagem gástrica com grande quantidade de água e sonda de grosso calibre. Combater energeticamente os distúrbios eletrolíticos, com hidratação vigorosa, antiespasmódicos, antieméticos e anti-diarreicos. A asma costuma ser grave, considerar a necessidade de utilizar epinefrina, 0,2 a 0,5mL subcutânea, além da inalação com broncodilatores e beta-adrenérgicos de VO ou IV e corticoides venosos, oxigênio e aminofilina (em desuso). Para as lesões cutâneas, usar antissépticos e anti-histamínicos. Para os casos graves, usar corticoides.

PARTE II – ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS

Os acidentes por animais peçonhentos representam a segunda causa mais frequente de intoxicação exógena no Brasil, sendo suplantado apenas pelas intoxicações medicamentosas (Fig. 29.20). No ano de 1999, foram notificados cerca de 15.000 acidentes, em que a mortalidade foi inferior a 1% dos casos. Em virtude das dimensões continentais de nosso país, os casos graves, que necessitam de tratamento intensivo, ocorrem em áreas onde o acesso à soroterapia específica é mais difícil, por conta das longas distâncias e a dificuldade de condução até os postos de assistência, como ocorre principalmente nas regiões centro-oeste e norte-nordeste. O acidente ofídico é o mais frequente e de maior morbidade e mortalidade, sendo as serpentes do gênero *Bothrops* (jararaca), as principais responsáveis pelos casos (80% a 90% dos casos) em todo território nacional, e as do gênero *Crotalus* (cascavel) com maior índice de letalidade. Antes da introdução do soro antiofídico, a mortalidade ocorria entre 10% e 35% dos casos. Cerca de 70% dos pacientes são do sexo



Figura 29.19 – (A) *Jatropha curcas* (pinhão) e (B) *Ricinus communis* (mamona).

masculino, em virtude da maior frequência de atividade profissional no campo e nas lavouras e a faixa etária dos casos se situa entre os 15 e 50 anos de idade. Os acidentes com crianças sempre devem ser considerados graves, em virtude da menor superfície corpórea e, conseqüentemente, da maior quantidade de veneno circulando. Apesar de não ser uma causa comum de admissão nas UTI, as repercussões sistêmicas dos acidentes graves, geralmente não tratados em tempo hábil ou mal conduzidos, justificam a atenção e a pesquisa por parte do médico intensivista neste capítulo.

Etiologia

- **Serpentes:** cerca de 75 a 90% dos acidentes notificados são atribuídos as cobras do gênero *Bothrops* (jararaca, jararacuçu, urutu); 7% ao gênero *Crotalus* (cascavel); 1,5% ao gênero *Lachesis* (surucucu) e menos de 1% aos acidentes causados pela mordedura da coral verdadeira (gênero *Micrurus*).
- **Escorpiões:** os acidentes com escorpiões são menos frequentes, mas com gravidade relacionada à quantidade de veneno injetável e a área de superfície corpórea, sendo os casos mais graves observados em crianças. Os escorpiões do gênero *Tityus bahiensis* (escorpião marrom) e *Tityus serrulatus* (escorpião amarelo) são os principais responsáveis com notificação de casos letais, sendo este último o mais perigoso.
- **Aranhas:** os acidentes costumam ser menos graves, a maioria dos casos é notificada nas regiões sul e sudeste. De importância clínica, três gêneros são os mais importantes: *Phoneutria* (aranha armadeira), *Loxoceles* e *Latrodectus* (viúva negra). Os casos

graves são muito raros e quando ocorrem atingem crianças que apresentam bradicardia, hipotensão, arritmias, edema pulmonar e choque circulatório.

- **Himenópteros:** as abelhas do gênero *Apis*, vespas e marimbondos são as mais perigosas, estando a maior morbidade relacionada com o número de picadas, sendo letal em alguns casos por choque e IRA.
- **Lepidópteros:** as lagartas do gênero *Lonomia* (taturana) provocam manifestações locais de hiperemia e queimação, habitualmente de evolução benigna. Nos casos graves, o paciente pode apresentar manifestações sistêmicas de cefaleia, mialgia, dor abdominal, náuseas e vômitos, com casos fatais apresentando manifestações hemorrágicas decorrentes de discrasias por ativação de fatores de coagulação (fator II e X).
- **Animais aquáticos:** os acidentes graves por animais aquáticos peçonhentos são raros e têm como principais representantes os celenterados (água viva), os poríferos (esponjas), os equinodermos (ouriços) e os peixes (arrais). São acidentes que geralmente resultam em manifestações locais de contato (queimaduras e necrose mediadas por enzimas ou espinhos), não apresentando manifestações sistêmicas que justifiquem a abordagem do médico intensivista.

Patogenia

Os venenos inoculados nos seres humanos apresentam repercussões locais e ou sistêmicas, dependendo das características do tipo de acidente (Tabelas 29.1 e 29.2). De maneira geral, os venenos apresentam efeitos proteolítico, coagulante, neurotóxico, miotóxico, hemolítico (atividade

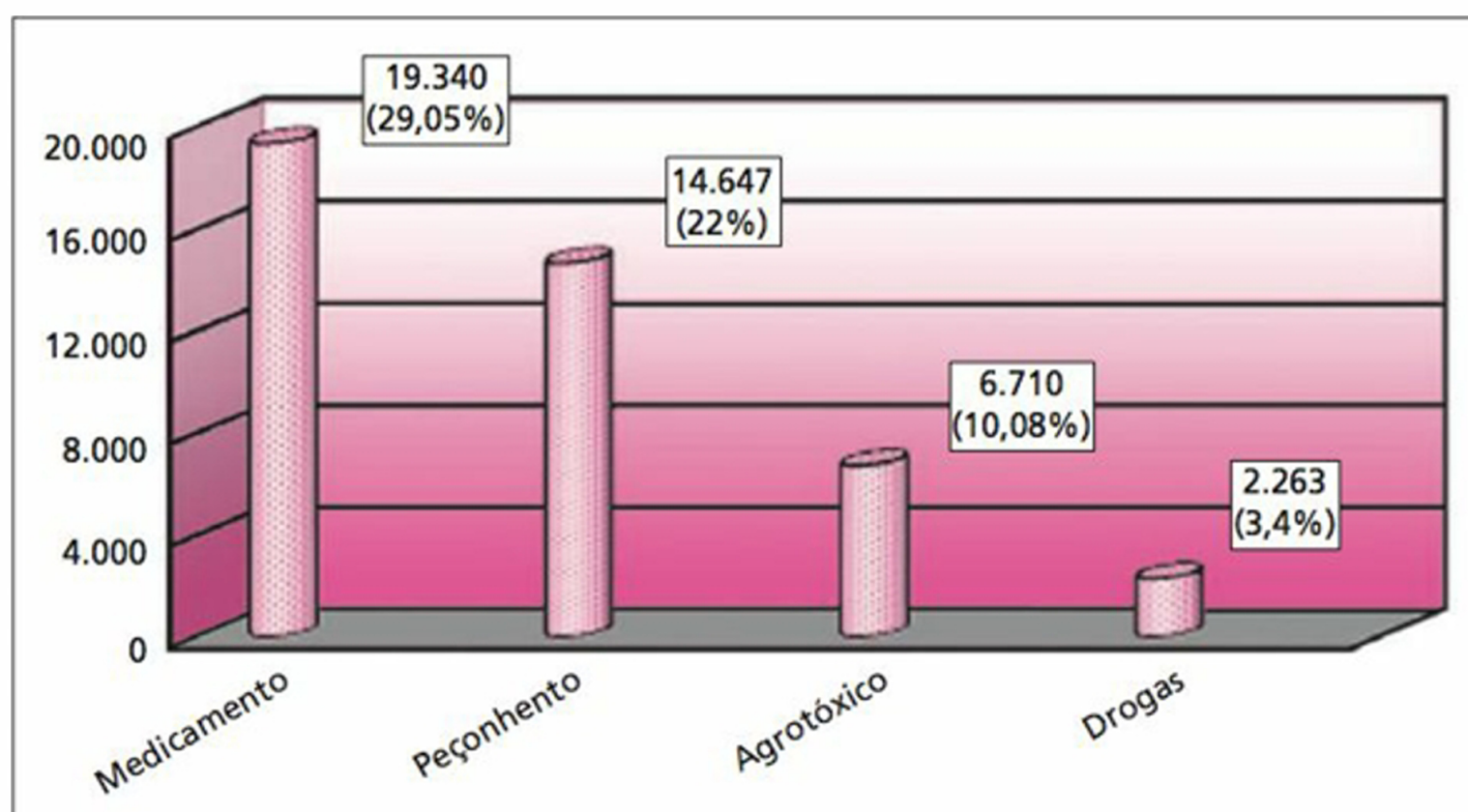


Figura 29.20 – Intoxicações exógenas registradas em 1999¹.

atualmente questionada) e histamínico. Quando inoculados em grande quantidade, por liberação de bradicinina (por exemplo, acidente por *Bothrops*), pode ocorrer choque do tipo distributivo.

- **Ação proteolítica:** efeito característico dos acidentes botrópicos (jararaca, jararacuçu) e laquéuticos (surucucu), também é denominado citotóxico, caracterizando-se pelo desenvolvimento de liponecrose e mionecrose no local da mordida, com gravidade variável dependendo da quantidade de veneno inoculado. Essa atividade proteolítica ocorre em virtude de proteases que são responsáveis pela endotelite, que gera uma resposta inflamatória local inicialmente e dependendo da concentração do veneno inoculado, em conjunto com a ação da fração coagulante pode ser responsável pelo desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada. Pode evoluir para infecção bacteriana secundária, quando as presas das serpentes estão contaminadas por germes, geralmente Gram-positivos e anaeróbios (*Clostridium* sp). As aranhas *Loxoceles* também apresentam efeito proteolítico significativo.
- **Ação coagulante:** a fração coagulante do veneno da jararaca foi demonstrada pela primeira vez em 1958, e no ano seguinte foi conseguida a sua purificação. O mecanismo de ação do veneno não está totalmente esclarecido. A ativação do fator X da cascata de coagulação pode explicar o mecanismo de ação do veneno do acidente botrópico, que causa hemorragia, uma complicação frequente nos acidentes causados por animais peçonhentos desse gênero. Estudos em cobaias (cães) mostram a atividade “trombina-like” exacerbada como efeito predominante da ação coagulante do veneno de serpentes. Nos casos graves, também ocorre plaquetopenia e coagulação intravascular disseminada, em virtude da interação da lesão endotelial (vasculotóxica) sistêmica. Em até 30% dos casos dos acidentes por cascavel, quando o veneno é inoculado em grande quantidade na vítima, pode ocorrer incoagulabilidade sanguínea.
- **Ação miotóxica:** efeito sistêmico típico dos acidentes graves por serpentes de gênero *Crotalus* (cascavel). Ocorre em virtude da ação da crotoxina, que é a fração do veneno crotálico mais conhecida, responsável pela liberação de mioglobina para o sangue e para urina, caracterizando rabdomiólise e, consequentemente, nefrotoxicidade e IRA por necrose tubular, que é a principal causa de morbidade entre os acidentes por animais peçonhentos.
- **Ação neurotóxica:** uma das mais importantes repercussões dos venenos inoculados em seres humanos

ocorre por conta do bloqueio da transmissão na junção neuromuscular, tanto a nível central quanto periférico, estando ligada aos acidentes por serpentes do gênero *Crotalus* (cascavel) e *Micrurus* (coral). Essas neurotoxinas atuam na pré-sinapse inibindo a acetilcolina, como ocorre nos acidentes por cascavel, e tanto na pré quanto na pós-sinapse, no caso do veneno por coral. Nesse tipo de acidente, em virtude do baixo peso molecular do veneno, o efeito neurotóxico é rápido, sendo a insuficiência respiratória aguda a repercussão clínica mais temida de todos os tipos de acidente. Os escorpiões e aranhas apresentam efeito neurotóxico periférico com dor intensa no local da picada, não apresentando ação no SNC.

- **Ação histamínica:** efeito característico dos acidentes por *Heminópteros* (abelhas, vespas, marimbondos e formigas). O veneno com o seu componente, peptídeo desgranulador de mastócitos, libera histamina, serotonina e fator ativador plaquetário, efeito habitualmente mínimo em indivíduos que não são hipersensíveis, mas que quando inoculado em pessoas alérgicas ou em grande quantidade pode ser responsável por um quadro grave de broncoespasmo, edema de glote e hipotensão. Na forma tóxica severa, rabdomiólise, insuficiência renal, choque distributivo, SDRA e coagulação intravascular disseminada causam óbito em quase todos os casos.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas vão depender do tipo de acidente ocorrido, da sensibilidade do paciente ao veneno e da quantidade de veneno inoculado. Os casos mais graves e letais geralmente ocorrem em crianças e nos indivíduos que não tiveram acesso rápido à soroterapia (*mais de 6h de acidente*) e a um Centro de Tratamento Intensivo.

- **Manifestações locais:** no local da mordida ou picada, a dor, o edema e a hiperemia são as principais manifestações dos acidentes por *Bothrops*, alertando para a ausência desses achados nos acidentes por cobras do gênero *Crotalus* (cascavel) e *Micrurus* (coral). Nos casos mais graves, pode haver necrose tecidual, efeito dependente da quantidade de veneno inoculado, geralmente por serpentes do gênero *Bothrops*, como jararaca, urutu e jararacuçu, sendo essa última muito temida, por poder inocular até cerca de 5,5cm³ de veneno de uma só vez, sendo a média de veneno inoculado em torno

de 0,5cm³ dependendo da serpente. Os acidentes por escorpiões e aranhas caranguejeira e armadeira causam muita dor no local da picada, não apresentando ação proteolítica. As aranhas do gênero *Loxoceles* podem ser responsáveis por casos de necrose tecidual no local da picada.

- **Manifestações neurológicas:** a fácies neurotóxica é clássica dos acidentes por serpente do gênero *Crotalus* (cascavel) e *Micrurus* (coral). Visão turva, ptose palpebral bilateral, midríase com diminuição do reflexo fotomotor, sonolência e obnubilação são as manifestações mais marcantes. Nos casos mais graves, principalmente com o acidente micrúrico, pode haver insuficiência respiratória aguda do tipo I (hipoventilação alveolar) e morte, se o paciente não tiver acesso rápido a um Centro de Tratamento Intensivo.
- **Manifestações hemorrágicas:** epistaxes e gengivorragias seriam as manifestações clínicas frequentemente encontradas em acidentes por mordida de cobra, principalmente do gênero *Bothrops*, e em virtude da maior quantidade de veneno a jararacuçu é a principal responsável. Os casos mais graves se

apresentam com hemorragia digestiva associada e choque hipovolêmico e estão relacionados à incapacidade do paciente se apresentar num pronto-socorro em tempo hábil para a utilização do soro antiofídico. Habitualmente, a partir da sexta hora do acidente, é pouco provável que o soro tenha alguma eficácia. Nas regiões onde o acesso ao antídoto é rápido e fácil (principalmente as primeiras 3h após o acidente), a manifestação mais frequente é a alteração do tempo de coagulação, que se apresenta incoagulável, porém, sem manifestação hemorrágica.

- **Manifestações de hipersensibilidade:** são vistas principalmente em acidentes por picadas de insetos (abelhas, vespas), onde lesões urticariformes, broncoespasmo, edema de glote e hipotensão podem surgir em indivíduos hipersensíveis. Também podem ocorrer quando há um grande número de picadas, com inoculação de grande quantidade de veneno, sendo esses casos muito graves e levando ao óbito. Esses acidentes são fatais em quase 100% dos casos, quando se documenta 500 ou mais ferroadas.
- **Manifestações miotóxicas:** as mialgias generalizadas são manifestações comuns em acidentes por cobra

Tabela 29.1 – Sinais e sintomas dos acidentes por serpentes

Gênero da serpente	Ações do veneno		Sinais e sintomas precoces (até 6h após o acidente)	Sinais e sintomas tardios (6 a 12h após o acidente)
<i>Bothrops</i>	Proteolítica Coagulante Hemorrágica	Alterações locais evidentes	Dor, edema, calor e rubor no local da picada, imediato. Aumento do tempo de coagulação (TC). Hemorragias. Choque nos casos graves.	Bolhas, equimose, necrose, oligúria e anúria (insuficiência renal aguda).
<i>Lachesis</i>	Proteolítica Coagulante Hemorrágica "Neurotóxica"	Alterações locais evidentes	Poucos casos estudados: manifestações clínicas semelhantes ao acidente por <i>Bothrops</i> , acrescidos de sinais de excitação vagal (bradicardia, hipotensão arterial e diarreia).	
<i>Crotalus</i>	"Neurotóxica"	Alterações locais discretas ou ausentes	Ptose palpebral (fácies miastênica "neurotóxica"), diplopia, oftalmoplegia e visão turva por acomodação visual. Relatos de insuficiência respiratória aguda, em casos graves.	
	Miotóxica		Dor muscular generalizada. Urina avermelhada ou marrom. Edema discreto, no local da picada.	Urina avermelhada ou marrom escura (hemoglobinúria e mioglobinúria). Oligúria e anúria (insuficiência renal aguda).
	Hemolítica coagulante		Urina avermelhada	
<i>Micrurus</i>	Neurotóxica	Alterações locais discretas ou ausentes	Ptose palpebral (fácies miastênica "neurotóxica"), diplopia, oftalmoplegia, sialorreia, dificuldade de deglutição e insuficiência respiratória aguda, de instalação precoce.	

Fonte: Ministério da Saúde, 1988.

Tabela 29.2 – Sinais e sintomas dos acidentes por aranhas e escorpiões

Tipo de animal	Sinais e sintomas
Aranhas	
<i>Phoneutria</i> (armadeira)	Dor local intensa, frequentemente irradiada, edema discreto, eritema e sudorese local.
<i>Latrodectus</i> (viúva negra)	Dor local intensa, irradiando-se para os gânglios regionais, contraturas musculares, fasciculação, opistótono, rigidez da parede abdominal, trismo, sudorese, hipertensão arterial, taquicardia que evolui para braquicardia, priapismo. Casos graves: choque.
<i>Loxosceles</i> (aranha-marrom)	Sinais e sintomas, geralmente após 6 a 12 horas: cefaleia, febre, equimose no local da picada com eritema e edema duro, que pode evoluir com bolha e necrose local, deixando úlcera de contornos nítidos.
Escorpiões	
<i>Tityus</i> (escorpião amarelo, escorpião marrom, escorpião preto)	Dor local intensa, frequentemente irradiada, edema discreto e sudorese local. Casos graves: alterações cardiovasculares e edema agudo de pulmão.

Fonte: Ministério da Saúde, 1988.

do gênero *Crotalus* (cascavel). Nos casos graves, ocorre rabdomiólise com IRA oligúrica.

Diagnóstico

O diagnóstico dos acidentes por animais peçonhentos é clínico, podendo ser feito por meio da identificação do animal quando este é trazido pelo paciente ou, como ocorre na maioria das vezes, pelas características clínicas do acidente. Os exames complementares servem principalmente para a avaliação prognóstica do caso, e, de rotina, devemos solicitar coagulograma e contagem de plaquetas, com o tempo de coagulação devendo ser solicitado imediatamente na chegada do acidente por *Bothrops*. Provas de função renal (ureia e creatinina), desidrogenase láctica e creatinina fosfocinase são importantes, principalmente quando a suspeita do acidente ser por cobra do gênero *Crotalus*, responsável pelos casos de IRA por mioglobinúria.

Complicações

Não é frequente a admissão desses acidentes nas UTI, principalmente em regiões onde se aplica o tratamento específico de forma rápida. No Hospital Universitário Sul Fluminense, em Vassouras no Estado do Rio de Janeiro, que é referência regional para o tratamento dos acidentes, nos últimos dez anos não houve nenhum acidente por cobra admitido no centro de tratamento intensivo, embora houvesse mais de 1.000 acidentes notificados a Secretaria Municipal de Saúde.

Principais complicações de acidentes por animais peçonhentos

- **Choque circulatório:** podendo ser hipovolêmico ou do tipo distributivo, ocorrendo nos acidentes por cobras (jararaca, jararacuçu), insetos (abelhas, vespas) e escorpiões nas formas graves dos acidentes em crianças.
- **Insuficiência respiratória aguda:** complicação temida no acidente por coral e em casos graves por picada de escorpião em crianças.
- **Insuficiência renal aguda:** a NTA isquêmica (por hemorragias) ou tóxica (mioglobinúria) representa a principal causa de mortalidade nos acidentes por cobras do gênero *Crotalus* (cascavel).
- **Necrose com gangrena seca do membro lesionado:** complicação observada em acidentes por serpentes do gênero *Bothrops* e *Lachesis*, pelo efeito proteolítico do veneno ou por infecção bacteriana secundária. O uso *inadvertido* de torniquete e ou sucção labial representa um fator predisponente importante para o surgimento desta complicação. A síndrome compartimental é uma complicação temida, devendo ser reconhecida e tratada de forma agressiva cirúrgica e clinicamente, em virtude da possibilidade de amputação do membro afetado.
- **Escorpionismo grave em crianças:** observado habitualmente em crianças com menos de sete anos de idade, representa uma emergência médica que pode levar ao óbito. As crianças se apresentam com irri-

tabilidade, distúrbios de comportamento, com dificuldade de articular palavras, palidez cutâneo-mucosa e sudorese. Taquicardia, taquipneia, hiper ou hipotensão podem acompanhar o quadro. Insuficiência cardíaca congestiva (pelo efeito miocardiotoxico do veneno), choque e insuficiência respiratória aguda definem os casos extremos de gravidade.

Tratamento

- *Na emergência:* na grande maioria dos casos de acidente por animais peçonhentos, os pacientes são tratados no departamento de emergência, pois a medida terapêutica realmente eficaz é a soroterapia antipeçonha específica. Os casos mais graves são observados nos pacientes que não utilizaram o tratamento num tempo adequado ou em crianças.
- *Medidas gerais:*
 - Aplicação do soro indicado, em quantidade suficiente para neutralizar o veneno circulante de acordo com a gravidade dos sintomas (Tabelas 29.3 a 29.6).
 - A via de administração ideal é a intravenosa, devendo ser aplicada toda a quantidade de soro calculada em dose única. A diluição em soro fisiológico para reduzir a possibilidade de reação anafilática é uma pratica frequente, mas não universalmente aceita.
 - A prova intradérmica que visa detectar pacientes suscetíveis a reação anafilática não é mais recomendada pelo Ministério da Saúde, em virtude de seu baixo valor preditivo.
 - Não se deve utilizar sedativos na abordagem terapêutica inicial do paciente.
 - Nos acidentes ofídicos botrópico (jararaca, jararacuçu) e laquétrico (surucucu), a ação proteolítica do veneno pode predispor a infecção bacteriana secundária. Por isso, recomenda-se uma limpeza rigorosa no local da mordida e o não rompimento das bolhas, não estando indicado o uso rotineiro de antibioticoterapia sistêmica profilática de rotina, ficando esta medida reservada aos pacientes que, devidamente tratados, surgir 12 a 24h após o acidente febre, piora ou nova hiperemia acompanhada de dor e adenite ganglionar regional. Recomenda-se o uso de cefalotina como terapia antimicrobiana inicial em virtude de sua atividade contra germes Gram-positivos aeróbios (*Streptococcus* sp e *Staphylococcus aureus*). A clindamicina e a cefoxitina são excelentes alternativas como terapia antibió-

tica. Nos casos onde ocorre abscesso, a drenagem cirúrgica é imperativa.

- A profilaxia do tétano não deve ser feita de rotina nos acidentes ofídicos, a não ser que haja mionecrose com lesão cutânea extensa, não estando o paciente devidamente imunizado. Lembremos que o surgimento do tétano depois de mordida de serpente é muito raro.
- Os acidentes por escorpião e aranhas serão inicialmente tratados somente com analgesia local (infiltração de lidocaína) ou sistêmica, a soroterapia específica ficará reservada para crianças e adultos com manifestações clínicas sistêmicas ligadas principalmente aos aparelhos cardiovascular e respiratório.

Atendimento do paciente na unidade de terapia intensiva

O choque e a insuficiência respiratória aguda são os principais e mais frequentes motivos para a admissão de um paciente na UTI. De maneira geral, as principais medidas a serem adotadas nesses pacientes não diferem da abordagem habitual dessas duas situações clínicas na UTI. (Tabela 29.7).

- *Medidas gerais:*
 - As medidas gerais de monitorização não invasiva, como pressão arterial média, débito urinário e oximetria são básicos e os mais importantes.
 - Reposição volêmica com solução cristaloide inicialmente. Nos casos de hemorragias graves (que são raros), utilizar concentrados de hemácias.
 - Reposição de fator de coagulação, usando plasma fresco ou crioprecipitado no tratamento da coagulação intravascular disseminada, por conta de acidentes por cobras do gênero *Bothrops* (jararaca, jararacuçu). O uso de antitrombina III deve ser considerado nas formas graves, tanto em adultos quanto em crianças.
 - Suporte ventilatório mecânico para os pacientes com insuficiência respiratória aguda, com ventilação controlada nos pacientes com hipoventilação alveolar (acidente por coral) e congestão pulmonar (acidentes graves por escorpião e abelhas).
 - Administração de hidrocortisona intravenosa (500mg a 1.000mg/dia no adulto e 10mg/kg/peso na criança) nos pacientes que apresentam acidentes por insetos, principalmente abelhas, vespas e marimbondos, e estão hipotensos ou em choque anafilático. Neste último caso, a adrena-

Tabela 29.3 – Acidente botrópico. Classificação quanto à gravidade e quantidade aproximada de veneno a ser neutralizada

Manifestações e tratamento	Locais:	Sistêmicas:	Tempo de	Quantidade	Via de Administração
Gravidade (avaliação inicial)	principalmente edema	hemorragia grave, choque, anúria	coagulação (TC)*	aproximada de veneno a ser neutralizada (mg)	/ nº de ampolas
Leve (L)	Discreto	Ausentes	Normal ou alterado	100	IV / 2-4
Moderada (M)	Evidente	Ausentes ou presentes	Normal ou alterado	200	IV / 4-8
Grave (G)	Intenso	Evidentes	Normal ou alterado	300	IV / 12

* TC normal (até 10min), prolongado (10 a 30min); incoagulável (> 30min).
IV = intravenosa.
Fonte: Ministério da Saúde, 1988.

Tabela 29.4 – Acidente crotálico. Classificação quanto à gravidade e quantidade aproximada de veneno a ser neutralizada

Manifestações e tratamento	Fáceis	Mialgia	Urina	Oligúria/	Tempo de	Quantidade	Via de
Gravidade (avaliação inicial)	miastênica/ visão turva		vermelha ou marrom	anúria	coagulação (TC)*	aproximada de veneno a ser neutralizada (mg)	Administração / nº de ampolas
Moderada (M)	Discreta ou evidente	Discreta ou ausente	Pouco evidente ou ausente	Ausente	Geralmente Normal	150	IV / 10
Grave (G)	Evidente	Presente	Presente	Ausentes ou Presentes	Normal ou alterado	300	IV / 20

Fonte: Ministério da Saúde, 1988.

Tabela 29.5 – Acidente crotálico. Classificação quanto à gravidade e quantidade aproximada de veneno a ser neutralizada

Acidentes	Orientação para tratamento	Quantidade aproximada de veneno a ser neutralizada (mg)	Via de Administração / nº de ampolas
Laquético	Poucos casos estudados. Gravidade avaliada pelos sinais locais e intensidade das manifestações vagas (bradicardia, hipotensão arterial e diarreia).	150 a 300	IV / 10-20
Elapídico	Acidentes raros. Pelo risco de insuficiência respiratória aguda, devem ser considerados como graves.	300	IV / 10

Fonte: Ministério da Saúde, 1988.

Tabela 29.6 – Acidente aracnídeo e escorpiónico

Acidente causado por	Classificação e número de ampolas			Tipo de soro
	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>	
<i>Tityus</i> (escorpião)	***	2-3	4-6	Soro antiescorpiônico
<i>Phoneutria</i> (armadeira)	***	2-4	5-10	Soro antiaracnídeo
<i>Loxosceles</i> (aranha marrom)	***	5	10	Soro antiloxocélico
<i>Latrodectus</i> (viúva negra)	***	1	2	Soro antilatrodético

*** Dispensa soroterapia, indicando-se tratamento sintomático e observação hospitalar.

Fonte: Ministério da Saúde, 1988.

Tabela 29.7 – Principais complicações dos acidentes e abordagem terapêutica

Complicação	Etiologia	Tratamento
Choque hipovolêmico (hemorragia)	Serpentes do gênero <i>Bothrops</i> (jararaca – jararacuçu)	Reposição volêmica Dopamina ou noradrenalina nos casos refratários
Coagulação intravascular disseminada	Serpentes do gênero <i>Bothrops</i> (jararaca, jararacuçu)	Plasma fresco Crioprecipitado Antitrombina III
Insuficiência respiratória aguda do tipo I (<i>shunt</i> pulmonar)	Escorpionismo em crianças Acidentes por heminópteros (abelhas e vespas)	Suporte ventilatório com PEEP Propranolol/esmolol (hipertensão e taquicardia)
Insuficiência respiratória do tipo II (hipoventilação alveolar)	<i>Micrurus</i> (coral)	Suporte ventilatório mecânico
Choque anafilático	Heminópteros (abelha e vespas) Soro heterólogo antipeçonha	Adrenalina Hidrocortisona Prometazina
Mionecrose – Síndrome compartimental	Serpentes do gênero <i>Bothrops</i> (jararaca, jararacuçu) Serpentes do gênero <i>Lachesis</i>	Desbridamento Faciotomia Terapia hiperbárica
Insuficiência renal aguda	<i>Crotalus</i> (cascavel)	Hemodiálise
Edema pulmonar	Escorpionismo grave em crianças	Furosemida Propranolol/esmolol (hipertensão e taquicardia)

lina (1:1.000) deve ser utilizada na dose de 0,5mL IV em adultos ou 0,01mg/kg/peso em crianças, podendo ser repetida em intervalos de 30min por no máximo três vezes.

- Terapia dialítica (hemodiálise) para os pacientes com IRA, devido a acidentes por cascavel que apresentam hiperpotassemia ou encefalopatia urêmica.
- Terapia hiperbárica é recomendada para os pacientes com alterações como síndrome comparti-

mental, fascíte necrotizante e nos acidentes por *Bothrops*, principalmente devido à mordida por jararacuçu.

- No escorpionismo grave com edema pulmonar, o uso de diuréticos de alça (furosemida) associado ao beta-bloqueador (propranolol, esmolol) é indicado para controle da congestão pulmonar, frequência ventricular e dos níveis pressóricos hipertensivos. A clorpromazina representa uma opção terapêutica nesses casos.

Tabela 29.8 – Casos de acidentes e mortes com animais venenosos relatados entre 2004 e 2006

	2006		2005		2004	
	Casos	Mortes (%)	Casos	Mortes (%)	Casos	Mortes (%)
Cobras	29.517	79 (0,27)	28.648	113 (0,39)	27.715	114 (0,41)
Aranhas	19.306	11 (0,06)	19.537	8 (0,04)	18.138	5 (0,03)
Escorpiões	38.734	29 (0,07)	36.012	51 (0,14)	30.313	43 (0,14)
Abelhas	4.898	14 (0,29)	4.446	13 (0,29)	3.853	9 (0,23)
Lonomia	363	0	347	2 (0,57)	344	3 (0,87)
Lagartas	1.866	0	1.934	0	1.432	1 (0,07)
Outros animais	2.528	2 (0,08)	2.450	1 (0,04)	2.410	3 (0,12)
Desconhecidos	5.620	2 (0,29)	5.323	4 (0,07)	5.614	4 (0,07)
Total	103.221	137 (0,13)	98.969	192 (0,19)	89.819	182 (0,20)

Fonte: Ministério da Saúde.

Conclusão

Apesar de serem a segunda causa mais frequente de intoxicação exógena no Brasil, os acidentes por animais peçonhentos são causas infrequentes de admissões nas UTI, em virtude do acesso rápido a soroterapia específica na maioria das regiões do nosso país. Os casos graves geralmente ocorrem em indivíduos que não utilizam o soro em tempo hábil ou em crianças. Os acidentes por escorpião são os mais comuns no Brasil, seguidos por serpentes, sendo a jararaca e a cascavel os animais responsáveis por mais de 95% dos casos notificados. Os efeitos proteolítico e coagulante do veneno da jararaca e os efeitos neurotóxico e miotóxico da cascavel são os principais responsáveis pelas manifestações clínicas desses acidentes. Mionecrose no local da mordida e hemorragias por coagulopatia de consumo são as principais complicações do acidente por jararaca e a IRA nos acidentes por cascavel. O acidente por coral verdadeira, apesar de ser raramente notificado, tem no seu veneno o efeito mais temido de todos os acidentes, que é a insuficiência respiratória aguda por hipoventilação alveolar. O escorpionismo grave em crianças traduz-se clinicamente por edema pulmonar com insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica. A gravidade dos acidentes por abelhas e vespas depende do número de picadas, e as aranhas raramente são responsáveis por admissões de pacientes num centro de tratamento intensivo.

Não devemos subestimar os acidentes, pois na avaliação inicial sempre devem ser considerados como emergências médicas. Dados estatísticos atuais ainda apontam desfecho fatal na maioria dos acidentes envolvendo animais. (Tabela 29.8).

REFERÊNCIAS

1. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TOXICO FARMACOLÓGICAS (SINITOX). Disponível em: www.fiocruz.br/sinitox/.
2. MOKHLESI, B. et al. Toxicology in the critically ill patient. *Clin. Chest Med.*, v. 24, p. 689-711, 2003.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Curso de toxicologia*, 2008.
4. CENTRO DE ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA (CEATOX). Disponível em: www.unoeste.br/ceatox.

LEITURA COMPLEMENTAR

AMARAL, C. F. S. et al. Insuficiência renal aguda secundária a acidentes ofídicos botrópico e crotálico: análise de 63 casos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 28, n. 4, p. 220-227, 1986.
AMARAL, C. F. S. et al. Tratamento intensivo do acidente escorpiônico: análise de 35 casos. *Anais do XXV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Florianópolis, 1989.
AMERICAN HEART ASSOCIATION. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, v. 112, p. IV-1-IV-5, 2005.
AZEVEDO-MARQUES, M. M. et al. Ação miotóxica sistêmica do veneno crotálico total crotamina-positivo (VCTC⁺) e crotamina-negativo (VCTC⁻) em ratos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 19, supl., p. 30, 1986.
AZEVEDO-MARQUES, M. M. et al. Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. *Toxicom.*, v. 23, n. 4, p. 631-636, 1985.
BALK, R. A.; BONE, R. C. Classification of acute respiratory failure. *Med. Clin. N. Am.*, v. 67, n. 3, p. 551-556, 1983.
BELLUOMINI, H. E. Conhecimentos sobre as serpentes brasileiras e medidas de prevenção de acidentes. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, v. 45, n. 12, p. 82-96, 1984.
BIRNBAUMER, D. Poisonings & Ingestions. In: BONGARD, F. S. *Current Critical Care Diagnosis & Treatment*. 2. ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002. p. 829-864.

- BRYANT, S. et al. Management of toxic exposure in children. *Emerg. Med. Clin. N. Am.*, v. 21, p. 101-119, 2003.
- BUCARETHI, F. Análise das principais diferenças clínicas e epidemiológicas dos acidentes por escorpiões das espécies *T. bahiensis* e *T. serrulatus*, e por aranhas do gênero *phoneutria*, atendidos no CCI-HC-UNICAMP, no período de janeiro de 1984 a julho de 1988. 1990. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- BUENO, M. A. S. et al. Cuidados terapêuticos em vítima de afogamento. In: KNOBEL, E. *Condutas no paciente grave*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 1421-1426.
- CALDAS, L. Q. A. et al. Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bupiridílicos e piretróides. Rio de Janeiro: Centro de Controle de Intoxicações de Niterói, 2000.
- CAMPOS, J. A. Soroterapia em acidentes por animais peçonhentos: experiência de 13 anos. Anotações de protocolos de casos atendidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte, de 1972 a 1985. v. 1.
- CHANG, C. C.; LEE, J. D. Crotoxin, the neurotoxin of South America rattlesnake venom, is a presynaptic toxin acting like bungarotoxin. *Naunym-Schmiedeberg's Archives-Pharmacology*, v. 296, p. 159-168, 1977.
- CHRISTOPHER, D. G.; RODNING, C. B. Crotalidae envenomation. *South Med. J.*, v. 79, p. 159, 1986.
- DYER, S. Plant exposures: wilderness medicine. *Emerg. Med. Clin. N. Am.*, v. 22, p. 299-313, 2004.
- ELDRIDGE, D. L. et al. Pediatric toxicology. *Emerg. Med. Clin. N. Am.*, v. 15, p. 283-308, 2007.
- ELDRIDGE, D. L. et al. Utilizing diagnostic investigations in the poisoned patient. *Med. Clin. N. Am.*, v. 89, p. 1079-1105, 2005.
- ELDRIDGE, D. L. et al. Utilizing the laboratory in the poisoned patient. *Clin. Lab. Med.*, v. 26, p. 13-30, 2006.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Acidentes por animais peçonhentos. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. 2001. Cap. 5.1.
- HEINIG, J. H.; ENGEL T.; WEEK, E. R. Allergy to venom from bee or wasp: the relation between clinical and immunological reactions to insect stings. *Clinical Allergy*, v. 18, p. 71-78, 1988.
- HENRY, K. et al. Deadly ingestions. *Pediatr. Clin. N. Am.*, v. 53, p. 293-315, 2006.
- KALES, S. N. et al. Acute chemical emergencies. *N. Engl. J. Med.*, v. 350, n. 8, p. 800-808, 2004.
- KNOBEL, M. et al. Lesões por choque elétrico e raios. In: KNOBEL, E. *Condutas no paciente grave*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 1427-1434.
- LARINI, L. *Toxicologia*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1993.
- LEVI, M.; CATE, H. T. Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med.*, v. 341, n. 8, p. 586-592, 1999.
- MACHO, J. R. et al. Care of patients with environmental Injuries. In: BONGARD, F. S. *Current Critical Care Diagnosis & Treatment*. 2. ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002. p. 865-882.
- MAGALHÃES, R. A. Contribuição ao estudo da rabdomiólise no acidente ofídico crotálico. 1986. 90p. Tese (Mestrado). – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- MEJIA GONZALO; ARBELAEZ, M.; HENAO, J.; SUS, A. A.; ARANGO, J. L. Acute renal failure due to multiple sting by africanized bees. *Annals. Int. Med.*, v. 104, p. 210-211, 1986.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. Brasília, 2001.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Centro de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. *Araneísmo. Análise epidemiológica*. Brasília, 1991.
- MOKHLESI, B. et al. Toxicology in the critically ill patient. *Clin. Chest Med.*, v. 24, p. 689-711, 2003.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Progress in the characterization of venoms and standardization of antivenoms*. Geneva, 1981. 44 p.
- PEREIRA, F. A. G. Contribuição ao estudo do tratamento dos acidentes por B. Jararaca. 1975. Tese (Livre-Docência) – Faculdade Fluminense de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
- PEREIRA JR., V. G. et al. Hipotermia acidental. In: KNOBEL, E. *Condutas no paciente grave*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 1453-1460.
- REID, H. A.; THEAKSTON, R. D. G. The management of snake bite. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 61, n. 6, p. 885-895, 1983.
- RODRIGUES, D. S.; NUNES, T. B. Latrosectismo na Bahia. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 12, n. 1/3, p. 38-43, 1985.
- SCHVARTSMAN, S. *Intoxicações agudas*. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 1991.
- SCHVARTSMAN, S. *Plantas venenosas e animais peçonhentos*. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 1992.
- SCHVARTSMAN, S. et al. Intoxicações. In: KNOBEL, E. *Condutas no paciente grave*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 1477-1494.
- SIMON, T. L.; GRACE, T. C. Envenomation coagulopathy in wounds from pit vipers. *N. Engl. J. Med.*, v. 305, p. 443, 1981.
- SZPILMAN, D. et al. Afogamento. In: DAVID, C. M. *Medicina intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. p. 514-524.
- TIBBLES, P. M.; EDELSBERG, J. S. Hyperbaric – Oxygen therapy. *N. Engl. J. Med.*, v. 334, n. 25, p. 1642-1648, 1996.
- VISCARDI, R. C. Intoxicações exógenas. In: DAVID, C. M. *Medicina intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. p. 1078-1090.
- WARE, L. B.; MATTHAY, M. A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, v. 342, n. 18, p. 1334-1349, 2000.

Farmacoterapia e Toxicidade Renal

Affonso Bruno Binda do Nascimento • Priscila Altoé Echer •
Christian da Silva Pinho • Thiago Henrique de Aguiar Sousa •
Luiz Guilherme de Campos Ribeiro Filho • Rafael Marques da
Silva • Sílvia Letícia Silva Maués • Rafael Scherer • Valmir José
Crestani Filho • Afonso Gomes Arantes Filho • Rodrigo Alexandre
da Cunha Rodrigues • Antônio Carlos Alves da Silva

INTRODUÇÃO

A nefrotoxicidade é a disfunção ou doença renal decorrente da exposição direta ou indireta a nefrotoxinas. É uma das etiologias mais frequentes da insuficiência renal aguda (IRA), que apresenta índice de mortalidade em torno de 45%.

As substâncias nefrotóxicas podem acometer qualquer estrutura renal, causando lesões tubulares, glomerulares, intersticiais e vasculares. Funcionalmente, a nefrotoxicidade pode manifestar-se como diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), proteinúria, alterações hidroeletrólíticas, alterações do equilíbrio ácido-básico ou dos mecanismos de concentração urinária. Um mesmo agente pode agir por diferentes tipos de lesão, dependendo da dose, do tempo de exposição e das variações individuais de resposta.

MECANISMOS DE LESÃO RENAL

A maioria das drogas pode causar nefrotoxicidade por um ou mais mecanismos patogênicos. Os mais comuns incluem alteração da hemodinâmica intraglomerular, toxicidade

tubular renal, inflamação, nefropatia por cristal, rabdomiólise e microangiopatia trombótica.

Alteração da hemodinâmica intraglomerular

Em um adulto saudável, a TFG corresponde a 120mL/min. O rim ou os autorreguladores de pressão intraglomerular modulam os tons arteriais aferente e eferente com o intuito de preservar a TFG e a diurese. Em pacientes com depleção de volume, a perfusão renal depende de prostaglandinas vasodilatadoras circulantes que agem nas arteríolas aferentes, permitindo maior fluxo através do glomérulo. Ao mesmo tempo, a pressão intraglomerular é sustentada pela ação da angiotensina II, promovendo a vasoconstrição da arteríola eferente. Drogas com atividade antiprostaglandínicas (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais [AINE], inibidores da enzima conversora de angiotensina [IECA] e bloqueadores do receptor de angiotensina [BRA]) podem interferir na capacidade de autorregulação da pressão glomerular e diminuição da TFG. Inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo) provocam vasoconstrição das arteríolas aferentes em situações

dose-dependentes, ocasionando insuficiência renal em pacientes de risco.

Microangiopatia trombótica

Nesse caso, a lesão renal é causada pela presença de trombos plaquetários na microcirculação. A insuficiência renal secundária à droga induzida por microangiopatia trombótica inclui uma reação imunológica direta mediada por toxinas endoteliais.

As drogas mais frequentemente associadas com esse mecanismo patogênico de nefrotoxicidade incluem antiplaquetários como o clopidogrel e a ticlopidina, além da ciclosporina.

Rabdomiólise

É uma síndrome caracterizada por necrose muscular e liberação de constituintes intracelulares dos músculos na circulação. A gravidade da doença varia de elevações assintomáticas das enzimas musculares a casos graves, com elevação acentuada destas, distúrbios eletrolíticos e IRA.

As manifestações clínicas desse processo incluem astenia, mialgia e colúria.

As estatinas são os agentes mais reconhecidos associados com rabdomiólise, porém já foram relatados mais de 150 medicamentos e toxinas. Muitas drogas de abuso, como cocaína, heroína, cetamina, metadona e metanfetamina, também foram relacionadas, por causarem rabdomiólise. Drogas e álcool são os fatores causadores de até 81% dos casos de rabdomiólise.

Toxicidade tubular renal

As células tubulares renais, em particular as células tubulares proximais, são vulneráveis aos efeitos tóxicos de algumas drogas, pois o seu papel na concentração e na reabsorção do filtrado glomerular as expõem a altos níveis de toxinas circulantes.

As drogas que causam lesão por esse mecanismo interferem na função mitocondrial, prejudicando o transporte tubular, aumentando o estresse oxidativo ou mesmo formando radicais livres, levando à acidose tubular renal com a espoliação de potássio e magnésio.

Os aminoglicosídeos, a anfotericina B, a cisplatina e alguns antirretrovirais encontram-se entre os principais causadores da toxicidade tubular renal.

Inflamação

Drogas nefrotóxicas podem causar alterações inflamatórias nos glomérulos, nas células tubulares renais e no interstício circundante.

Glomerulonefrite é uma condição inflamatória causada, principalmente, por mecanismos imunes. Medicamentos como hidralazina e interferon- α são relatados como principais agentes causais.

A nefrite intersticial aguda (NIA) possui várias causas, porém a mais importante é, sem dúvida, o uso de drogas. Os antibióticos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas), a rifampicina, as sulfonamidas, as quinolonas, a fenitoína, o alopurinol, a furosemida, a cimetidina, o omeprazol e os AINE são as drogas mais comumente implicadas.

Já a nefrite intersticial crônica (NIC) pouco se correlaciona com drogas nefrotóxicas. As que estão associadas com esse mecanismo são a ciclosporina, os agentes quimioterápicos, o paracetamol e o AAS. O reconhecimento precoce é de fundamental importância, uma vez que a NIC é considerada a fase final da doença renal.

Nefropatia por cristais

A insuficiência renal também pode ser causada por drogas que produzem cristais insolúveis na urina. A precipitação dos cristais no lúmen do túbulo distal obstrui o fluxo da urina, causando um processo reacional. As drogas mais frequentemente envolvidas nesse mecanismo são os antibióticos, como a ampicilina e o ciprofloxacino, e os antivirais, como o aciclovir.

Os pacientes com risco de desenvolver esse tipo de nefropatia são aqueles com depleção de volume e insuficiência renal subjacente.

DIAGNÓSTICO DA NEFROTOXICIDADE

Na prática clínica, o diagnóstico de nefrotoxicidade é feito pelos mesmos marcadores clínicos e laboratoriais usados para detectar outras formas de lesão renal, como o *clearance* de creatinina, alterações do equilíbrio hidroeletrólítico, débito urinário, entre outros. Apesar de muito úteis, esses parâmetros não são suficientes para diagnosticar todas as formas de nefrotoxicidade. A oligúria, por exemplo, pode não estar presente na toxicidade pelos aminoglicosídeos, anfotericina B e cisplatina, ao passo que, na nefropatia por analgésicos, a perda do *clearance* de creatinina muitas vezes só é perceptível nos estágios avançados da doença. Assim, na inexistência de um método diagnóstico preciso, os critérios clínicos e laboratoriais devem ser analisados conjuntamente.

PREVENÇÃO DO DANO RENAL INDUZIDO POR DROGAS

A prevenção da lesão renal, para ser bem-sucedida, exige amplo conhecimento dos fatores de risco relacionados ao paciente e à droga utilizada, juntamente com medidas de intervenção precoce. Elas devem incluir o seguinte: o uso de drogas alternativas não nefrotóxicas, de preferência; a correção dos fatores de risco, quando possível; a avaliação da função renal antes do início da terapia e a promoção de controle efetivo da função renal durante o tratamento.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS AOS PACIENTES

Dependem da droga causadora, no entanto alguns deles são comuns a todos os pacientes. Eles incluem: idade acima de 60 anos, insuficiência renal subjacente, depleção do volume intravascular, exposição a múltiplas nefrotoxinas, diabetes, insuficiência cardíaca e sepse.

Os pacientes com qualquer um desses fatores de risco, principalmente os que apresentam mais de um deles, devem ser atenciosamente monitorizados para alteração da função renal.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS ÀS DROGAS

Certas drogas são comprovadamente nefrotóxicas, como os aminoglicosídeos, a anfotericina B, a cisplatina, os meios de contraste e a ciclosporina. Outras, porém, podem causar nefrotoxicidade sinérgica, dependendo da dose utilizada, do tempo de duração da terapia e do tratamento combinado com múltiplas nefrotoxinas.

MEDIDAS GERAIS DE PREVENÇÃO

A maioria dos episódios de insuficiência renal induzida por drogas é reversível. Na avaliação da função renal de base, os médicos devem considerar a monitorização sérica dos medicamentos, quando possível, e dos níveis de creatinina após o início ou o aumento da dosagem de medicamentos associados à nefrotoxicidade, especialmente aqueles usados cronicamente. A função renal geralmente retorna aos níveis basais, desde que a disfunção seja reconhecida precocemente e a medicação agressora, suspensa. Ao primeiro sinal de disfunção renal, a lista de medicamentos do paciente deve ser revista para identificar os agentes agres-

sores. Se são vários medicamentos e o paciente está clinicamente estável, os médicos devem interromper a droga o mais breve possível. A atenção deve ser dirigida para evitar novos insultos renais, dando suporte à pressão sanguínea, mantendo a hidratação adequada, e descontinuar temporariamente todas as outras nefrotoxinas possíveis.

PRINCIPAIS AGENTES NEFROTÓXICOS

Aminoglicosídeos

São amplamente utilizados na prática médica, e sua toxicidade pode atingir 50% dos pacientes com 14 ou mais dias de terapia, sendo a causa mais comum de lesão nefrotóxica em indivíduos hospitalizados.

A apresentação clínica mais comum é a IRA não oligúrica por necrose tubular aguda (NTA). As principais características são:

- Instalação geralmente lenta, mais de 50% dos pacientes só desenvolvem IRA após o término da antibioticoterapia.
- Disfunção tubular com hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, perda da capacidade de concentração urinária, enzimúria, glicosúria, aminoacidúria e proteinúria.
- Recuperação lenta da função renal (4 a 6 semanas).
- Os aspectos farmacológicos dos aminoglicosídeos e suas relações com a nefrotoxicidade produzida por esses fármacos são extensamente estudados. A exposição detalhada desse conhecimento foge ao objetivo deste compêndio, porém alguns pontos devem ser destacados:
- Possuem pouca ligação às proteínas plasmáticas.
- Sua depuração aproxima-se à da inulina.
- A toxicidade se dá, principalmente, nas células tubulares proximais.
- A concentração no córtex renal é até 100 vezes maior que a plasmática.
- Após se concentrar no parênquima renal, a excreção é lenta, podendo demorar até meses.

Como esses fármacos são excretados quase exclusivamente por via renal, a nefrotoxicidade gera um círculo vicioso.

Os mecanismos citotóxicos dos aminoglicosídeos ainda não são bem conhecidos. Alterações lisossomais e mitocondriais, estresse oxidativo e interferência nas reações citosólicas dependentes de cálcio foram propostos.

O risco de desenvolver nefrotoxicidade por aminoglicosídeos é afetado por uma série de fatores. Os principais são:

- Hipovolemia, hipotensão, baixo volume efetivo.
- Obesidade.
- Hipocalemia.
- Hepatopatia.
- Endotoxemia.
- Isquemia renal.
- Uso em idosos.
- Uso concomitante com outras nefrotoxinas.
- Uso com múltiplas doses diárias.
- Dose não corrigida na insuficiência renal.

A prevenção visa, principalmente, corrigir e evitar os fatores de risco modificáveis. A dose única diária é preferível, pois a eficácia se mantém e a toxicidade é reduzida.

O tratamento da nefrotoxicidade baseia-se nas medidas gerais de suporte. O aminoglicosídeo deve ser substituído por outro antibiótico eficiente. Se houver a necessidade de mantê-lo, as doses e o intervalo entre as administrações da droga devem ser corrigidos. Nesses casos, a mensuração dos níveis séricos do fármaco é particularmente útil.

O tratamento com aminoglicosídeos deve ser realizado por curtos períodos e nas menores faixas terapêuticas efetivas, uma vez que a nefrotoxicidade é diretamente dependente da dose e da duração da administração da droga.

Quando usado empiricamente na vigência de uma infecção a esclarecer, o aminoglicosídeo precisa ser substituído após o resultado do antibiograma, caso este mostre sensibilidade a um antibiótico menos nefrotóxico, mesmo que o paciente esteja evoluindo com melhora clínica.

Contudo, ainda com todos esses cuidados, a função renal deve ser estimada antes de iniciar o tratamento e monitorizada em intervalos curtos durante a antibioticoterapia.

Apesar da recuperação lenta, o prognóstico renal é favorável após a interrupção da droga, porém alguns pacientes podem ter recuperação incompleta.

Anfotericina B

É um antibiótico que age nas moléculas de ergosterol, na membrana celular fúngica, ocasionando o seu rompimento. Tal droga tem grande relevância no tratamento das principais infecções sistêmicas fúngicas, principalmente em pacientes com HIV, transplantados e em uso de quimioterápicos. Pelas mesmas propriedades tóxicas contra fungos, esse agente pode lesar diversos tecidos, incluindo o rim.

Em relação à nefrotoxicidade, estudos mostram que até 80% dos pacientes tratados com anfotericina B tiveram algum tipo de lesão renal. Existem vários mecanismos de agressão ao rim:

- Alteração da hemodinâmica intraglomerular.
- Toxicidade tubular renal.

Clinicamente, há elevação progressiva da creatinina, com manutenção do fluxo urinário (IRA não oligúrica), hipocalemia, hipomagnesemia e acidose tubular renal com perda da capacidade de concentração de urina.

A toxicidade desse antifúngico tem caráter transitório e dose-dependente. A insuficiência renal crônica (IRC) foi observada em pacientes que receberam dose total acumulada acima de 4g. Em pacientes que receberam doses menores que 4g, em apenas 17% deles houve a persistência da azotemia.

Os principais fatores implicados na nefrotoxicidade são gênero masculino, idade avançada, obesidade, IRC, dose diária elevada, depressão salina, uso simultâneo de diuréticos e de outras drogas nefrotóxicas, hipocalemia e hipomagnesemia.

A medida de nefroproteção mais importante é a expansão volêmica, que compensa a queda da filtração glomerular. Ela é feita com 1L de solução salina a 0,9%, administrada por via intravenosa um dia antes ou no mesmo dia do tratamento. No entanto, essa conduta não previne o risco de hipocalemia. Para isso, deve ser feita a suplementação de potássio em pacientes submetidos à terapia prolongada.

Dados recentes sugerem que a administração da dose diária em infusão contínua no decorrer de 24h diminui o risco de nefrotoxicidade.

Atualmente, foram desenvolvidas três formulações lipídicas de anfotericina B, sendo a preparação lipossomal comprovadamente a menos nefrotóxica, sem prejuízo da eficácia. No entanto, tal terapia tem custo mais elevado comparado ao tratamento convencional.

Ciclosporina

Trata-se de um inibidor da calcineurina, assim como o tacrolimo. Inibe seletivamente a transcrição de interleucina II e diversas outras citocinas, dificultando a ativação linfocitária. É utilizada como imunossupressor no tratamento de artrite reumatoide, transplantados, esclerose sistêmica, pênfigo vulgar, *miastenia gravis*, complicações do lúpus eritematoso sistêmico, entre outros, podendo ocasionar IRA, IRC ou, ainda raramente, síndrome hemolítico-urêmica.

Estudos com transplantados renais demonstram relação entre a dose do fármaco e a incidência de IRA. Ela ocorre dentro de horas após a primeira dose, por lesão oxidativa, vasculopatia por vasoconstrição e aumento da atividade simpática. O aumento do tônus vascular é refletido clinicamente por elevação da creatinina sérica e hipertensão arterial. Nesses pacientes, somente a biópsia distingue a lesão renal por ciclosporina da rejeição do transplante.

Pacientes com doenças autoimunes e transplantes não renais em uso prolongado de ciclosporina apresentam redução irreversível da TFG de 35 a 45%. A IRC pode ser causada por vasculopatia obliterativa, lesão tubular, glomerulopatia, fibrose intersticial em faixa e hipertensão arterial. Esses achados são vistos tanto em doses baixas como em altas de ciclosporina, sendo mais precoces na hipertensão arterial.

A prevenção é feita com medidas gerais e, quando possível, evitando-se a infusão intravenosa de ciclosporina.

Óleo de peixe, bloqueadores de canais de cálcio, pentoxifilina e inibidores da síntese de tromboxano foram utilizados sem evidências de melhora da função renal.

Cisplatina

Possui um amplo espectro de atividade antitumoral, sendo um antineoplásico largamente usado. Sua alta nefrotoxicidade torna a lesão renal por essa droga comum na prática médica. Outro ponto importante é que, em muitos casos, o dano renal induzido pela cisplatina é permanente.

O mecanismo exato pelo qual essa droga causa nefrotoxicidade é incerto. O rim é o órgão responsável pela maior parte da sua excreção e é também o local onde há maior acúmulo da droga. A agressão tubular é o marco histopatológico, e os glomérulos e vasos, em geral, não são afetados.

A nefrotoxicidade é dose-dependente e relacionada à dose cumulativa, geralmente ocorre de maneira gradual, porém pode assumir a forma aguda. A IRA geralmente é não oligúrica, exceto em casos avançados. Magnesiúria intensa, hipocalcemia, aminoacidúria, hiperfosfatúria, glicosúria, enzimiúria e proteinúria tubular estão geralmente presentes. A magnesiúria merece atenção especial, pois é a alteração mais frequente, podendo assumir formas graves, acompanhadas de hipocalcemia e tetania, por vezes ocorrendo com creatinina normal. Geralmente melhora nas próximas semanas, no entanto pode permanecer por longos períodos, mesmo com o retorno da função renal. O uso concomitante com outras drogas, em especial aminoglicosídeos, pode agravar a magnesiúria.

A prevenção da nefrotoxicidade pela cisplatina baseia-se em utilizar a menor dose eficaz da droga, evitar o uso

concomitante com outras nefrotoxinas e manter a diurese em torno de 100mL/h antes e depois da administração da cisplatina, mediante infusão de solução salina; o manitol e a furosemida podem ser usados para esse fim, quando necessários. Cloreto de potássio e sulfato de magnésio podem estar presentes na solução de hidratação para prevenir a espoliação desses eletrólitos. A carboplatina é um análogo da cisplatina menos nefrotóxico, podendo substituí-la, dependendo do tumor e da situação clínica em questão. Uma grande variedade de fármacos, como a amifostina e o tiosulfato de sódio, tem sido testada para diminuir a nefrotoxicidade, porém o papel desses agentes ainda não está bem definido.

Diante de lesão renal aguda, a administração de cisplatina deve ser descontinuada e instituída terapia de suporte. A hipomagnesemia deve ser tratada com suplementação, de preferência oral, porém, sempre que sintomática, a hipomagnesemia deve ser corrigida por via intravenosa.

A maioria dos pacientes que não desenvolvem formas sérias de IRA ($\text{TGF} < 60\text{mL}/1,73\text{m}^2$) mantém ou recupera a função renal perdida durante a crise.

Contraste radiológico

Os meios de contraste iodados são utilizados em diversos procedimentos médicos diagnósticos, como tomografia computadorizada, angiografia e cateterismo cardíaco. A nefropatia induzida por contraste é causa comum de IRA em pacientes hospitalizados, estando associada a aumento de morbidade, mortalidade e grandes custos médicos durante a hospitalização, assim como a prolongamento da estadia no hospital.

Um dos principais fatores de risco para nefropatia é a lesão renal preexistente, em particular a nefropatia diabética. Quanto menor a TFG, maior a incidência de nefrotoxicidade. Os outros fatores prováveis são idade superior a 75 anos, insuficiência cardíaca, desidratação, uso concomitante de drogas nefrotóxicas (aminoglicosídeo, vancomicina, anfotericina B), quantidade de contraste e mieloma múltiplo.

A patogênese da lesão renal por radiocontraste é multifatorial e inclui:

- Alterações hemodinâmicas por efeito direto do fármaco (vasoconstrição).
- Toxicidade tubular direta.
- Obstrução intratubular (por cristais).
- Efeito pré-renal na hipotensão e/ou na desidratação.

Na maioria dos casos de nefrotoxicidade induzida por contraste, a creatinina sérica começa a subir dentro de 24

a 48h após a exposição, atinge um pico dentro de três a cinco dias e depois retorna aos níveis basais dentro de sete a dez dias. O aparecimento de insuficiência renal depois de 72h deve alertar o clínico para outras causas de IRA, como embolia por colesterol, azotemia pré-renal ou sepse.

Entre as medidas de prevenção dessa nefropatia, a hidratação antes da realização dos exames contrastados é uma das medidas mais efetivas. A expansão do volume intravascular é feita com solução salina isotônica, com 2.000mL nas primeiras 24h.

Os novos contrastes de baixa osmolaridade estão associados a menor taxa de lesão renal, no entanto apenas os pacientes diabéticos com falência renal prévia apresentam benefícios com essa medida.

A furosemida está proscria em razão dos seus efeitos hemodinâmicos que aumentam o risco de nefrotoxicidade. Tal efeito deve-se à desidratação excessiva. Se associado a reposição volêmica inadequada, causa isquemia medular renal.

Quanto à utilização de N-acetilcisteína, embora de fácil manejo, segura e de baixo custo, trabalhos recentes mostraram controvérsias em relação ao seu efeito de prevenção.

OUTROS AGENTES NEFROTÓXICOS

Anti-inflamatórios não esteroidais

Os AINE são fármacos universalmente utilizados na prática médica, mesmo se conhecendo seus efeitos colaterais graves, principalmente gástricos e seu potencial efeito nefrotóxico. Considerando-se que a incidência de insuficiência renal causada por AINE é baixa, mas que esta é a classe de medicamentos mais usada no mundo, a nefrotoxicidade causada por eles torna-se cada vez mais comum.

Sua principal ação anti-inflamatória está destacada pela capacidade em inibir a síntese de prostaglandinas (PG) no organismo. A produção local de PG vasodilatadoras ajuda a manter a função renal. Quando a atividade é prejudicada com o uso de AINE, existe o potencial para causar insuficiência renal.

Um estudo no Reino Unido mostrou que os usuários que haviam utilizado somente AINE apresentaram risco três vezes maior de desenvolver IRA. O risco diminuiu após o descontinuação do tratamento, não houve diferença entre a terapia de curto e longo prazos e o risco foi ligeiramente maior entre usuários de altas doses. História de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e diabetes foi

associada a maior risco de desenvolvimento de IRA. O uso concomitante de AINE com outros medicamentos também causou aumento no risco de desenvolvimento de IRA, principalmente com diuréticos e bloqueadores de canais de cálcio (aumento de 11 e 7 vezes, respectivamente).

Logo que foram lançados no mercado, pensava-se que os AINE inibidores específicos da COX-2 proporcionariam um modo de tratamento para síndromes de dor inflamatória, sem o desenvolvimento de complicações, principalmente gástricas. Esse pensamento baseava-se na crença de que a COX-2 era essencialmente uma enzima induzível confinada aos locais de inflamação e com pouco ou nenhum papel na manutenção da homeostase normal de vários sistemas do corpo humano, incluindo o urinário. Entretanto, as evidências atuais sugerem que a COX-2 é constitutivamente expressa em tecido renal e pode desempenhar papel importante na manutenção da função renal. Alterações na produção de COX-2 podem ocasionar aumento na pressão sanguínea, edema periférico, retenção de sódio e hipercalemia.

Vários estudos mostram que o rofecoxibe, em doses baixas ($\leq 25\text{mg/dia}$), o celecoxibe, em doses altas ($> 200\text{mg/dia}$), e os AINE não seletivos parecem estar associados a taxas comparáveis de IRA. Rofecoxibe, em altas doses ($> 25\text{mg/dia}$), parece ser a mais nefrotóxica, e celecoxibe, em baixas doses ($\leq 200\text{mg/dia}$), a menos nefrotóxica. Atualmente, vários inibidores da COX-2 foram proibidos no Brasil: rofecoxibe (Vioxx), em setembro de 2004; valdecoxibe (Bextra), em abril de 2005; lumiracoxibe (Prexige), em outubro de 2008; e etoricoxibe, 120mg (Arcoxia), em outubro de 2008.

Os principais mecanismos de nefrotoxicidade dos AINE na disfunção renal aguda incluem toxicidade tubular renal, inflamação, necrose papilar e vasculite sistêmica. Já na disfunção renal crônica, inflamação e necrose papilar. Além disso, há interferência no controle de eletrólitos e da pressão arterial.

Os fatores de risco reconhecidos para nefrotoxicidade dos AINE são insuficiência renal, hipovolemia, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, depleção de sódio e água, anestesia, idade avançada e uso concomitante de outras drogas, como os IECA.

Os principais tratamentos consistem em suspender o uso dos AINE, repor volume, quando necessário, e usar corticoides para nefrite intersticial aguda ou diálise, fazendo que a maioria dos efeitos adversos seja revertida. Em casos, porém, em que o uso de AINE seja feito cronicamente, existe a possibilidade de não haver reversão do quadro clínico, já que o paciente provavelmente já apresenta disfunção renal crônica.

Considerando-se o grande uso e o universo de pacientes propensos a desenvolver complicações renais secundárias ao uso de AINE, é confortante observar sua relativa baixa prevalência, o que mostra bem a capacidade dos rins em se defenderem de insultos.

Algumas ações podem ser propostas visando à diminuição da ocorrência de efeitos adversos renais pelo uso de AINE, principalmente as medidas gerais e a avaliação, a cada três ou quatro meses, da função renal dos pacientes que fazem uso contínuo desses medicamentos.

Esse medicamento vem sendo cada vez menos utilizado nas unidades de terapia intensiva em razão dos graves efeitos colaterais e da maior disponibilidade de drogas com ação analgésica mais potente, como o tramadol, a morfina e a fentanila.

Antivirais e antirretrovirais

A introdução, na prática clínica, de medicamentos antivirais cada vez mais potentes e eficazes, em particular a associação de antirretrovirais, como sucede no tratamento da infecção pelo HIV, tem conduzido ao aumento da incidência de nefrotoxicidade relacionada a esses fármacos.

Em um estudo de coorte ambulatorial de pacientes infectados pelo HIV, a IRA ocorreu em quase 10% dos pacientes, com taxa de incidência de 5,9 casos por 100 pessoas.

As consequências clínicas da lesão renal induzida pelos antivirais são tubulopatias, principalmente por necrose tubular aguda (interferon- α , foscarnete, aciclovir, cidofovir) ou por defeitos tubulares isolados e síndrome de Fanconi (cidofovir, tenofovir, adefovir); obstrução intratubular por deposição de cristais (aciclovir, indinavir, ganciclovir); glomerulopatia (interferon- α , foscarnete); microangiopatia trombótica (interferon- α , valaciclovir) e IRC (indinavir, cidofovir) ou podem ser decorrentes do desenvolvimento de acidose láctica, por mecanismo de toxicidade mitocondrial (didanosina, estavudina).

O tratamento da lesão renal não difere dos citados anteriormente em outros medicamentos e deve ser feito com a suspensão imediata do medicamento envolvido, podendo, em alguns casos, ser necessário hemodiálise. A prevenção da nefrotoxicidade consiste em ajuste de dose à função renal, contra-indicação do fármaco se o doente possuir história prévia de nefropatia ou se estiver utilizando outros medicamentos nefrotóxicos e hidratação adequada (2 a 3L/dia) do paciente durante o uso desses medicamentos. A função renal e o sedimento urinário devem ser frequentemente monitorizados. A IRA é reversível com a suspensão do medicamento e raramente evolui para IRC.

Inibidores de enzima conversora de angiotensina

Esses medicamentos agem inibindo a conversão de angiotensina I (efeito vasotensor menos potente) em angiotensina II, reduzindo a resistência vascular sistêmica, além de inibirem a liberação da aldosterona, o que diminui a reabsorção de sódio, por conseguinte aumentando a eliminação hídrica.

Por seu efeito vasodilatador, essa é a droga mais utilizada no controle da hipertensão, muito eficaz quando direcionada para o uso em pacientes diabéticos. Ela evita a progressão da nefropatia, assim como melhora a função cardiovascular, pois age diminuindo o remodelamento em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

A angiotensina II age na arteríola eferente, ocasionando vasoconstrição e aumentando a filtração glomerular em situações em que o fluxo de perfusão renal encontra-se reduzido. Ao utilizar o IECA, associando-se ao baixo fluxo de perfusão com a passagem do sangue pela arteríola eferente vasodilatada, os níveis de filtração tendem a diminuir, o que pode vir a gerar IRA em pacientes com estenose bilateral das artérias renais, estenose da artéria renal de um rim remanescente em nefrectomizados, insuficiência cardíaca ou desidratação grave.

Pacientes idosos são mais suscetíveis à IRA relacionada ao uso de IECA, principalmente caso sejam portadores de insuficiência cardíaca congestiva, visto que podem apresentar níveis normais de creatinina, o que não retrata a real função renal desses indivíduos em termos de filtração glomerular, pois eles apresentam massa muscular total reduzida, o que gera menos creatinina.

Quadro 30.1 – Situações associadas à nefrotoxicidade dos IECA

- Estenose significativa (maior do que 70%) de artérias renais bilateralmente, de artéria renal em rim único (anatômica ou funcionalmente) ou de artéria renal em rim transplantado
- Insuficiência renal congestiva grave
- Nefrosclerose renal grave
- Indivíduos idosos
- Insuficiência renal crônica
- Uso concomitante de drogas com ação vasoconstritora intrarrenal (ciclosporina, tacrolimo, AINE, contraste iodado, etc.)
- Hipotensão e/ou contração da volemia por perdas (hemorragia, diarreia, vômitos, etc.)
- Uso de diuréticos ou depleção de sal

Adaptado de Lopes¹.

A nefrotoxicidade causada pelo uso de IECA que gera a redução da filtração glomerular possivelmente é revertida de imediato pela suspensão do uso da medicação, demonstrando que a IRA é decorrente de mecanismos fisiológicos alterados pelo efeito da droga (Quadro 30.1). Pacientes com insuficiência renal prévia, porém, podem vir a apresentar perda permanente da função renal, o que leva à necessidade da redução das dosagens.

Vancomicina

Antibiótico efetivo contra bactérias Gram-positivas, é o fármaco de escolha para infecções por estafilococos resistentes à meticilina e diarreias causadas pelo *Clostridium difficile*. É uma droga de depuração exclusivamente renal e que está associada a lesão renal e NTA, sendo comprovada por aumento de até 10% da creatinina sérica em pacientes que fazem uso do fármaco.

A nefrotoxicidade pela vancomicina é maior nos seguintes casos: em pacientes com idade avançada, tratamento por mais de três semanas, uso com outras nefrotoxinas, creatinina basal elevada, desidratação e níveis séricos maiores que 10mg/L.

A prevenção deve ser realizada com a adoção de medidas gerais. Quando é necessária a associação com aminoglicosídeos, o uso de teicoplanina é uma alternativa

menos tóxica, porém também pode ocorrer NTA com o uso prolongado desse fármaco.

Além das drogas com capacidade nefrotóxica já citadas, outras também possuem tal característica, como se pode observar na Tabela 30.1.

REFERÊNCIAS

1. LIMA, E. Q. D.; BURDMANN, E. D. A. Nefropatias tubulointersticiais e tóxicas. In: LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**. 2. ed. São Paulo: Roca. p. 2884-2902, 2009.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ASPELIN, P.; AUBRY, P.; FRANSSON, S. G. et al. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low- osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 491-499, 2003.
- BADER, B. D.; BERGER, E. D.; HEEDE, M. B. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? **Clin. Nephrol.**, v. 62, p. 1-7, 2004.
- BAGNIS, C. I.; DERAY, G. Amphotericin B nephrotoxicity. **Saudi J. Kidney Dis. Transplant**, v. 13, p. 481-491, 2002.
- BERNS, J. S.; KASBEKAR, N. Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 1, n. 1, p. 117-129, 2006.
- BURTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos. In: **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- ERICKSSON, U.; BURKHARD, S.; SCHAFFNER, A. Comparison of effects of amphotericin B deoxicolate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. **BMJ**, v. 322, p. 1-6, 2001.
- FRANCESCHINI, N. et al. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. **Kidney Int.**, v. 67, n. 4, p. 1526-1531, 2005.
- GAMBARO, G.; PERAZELLA, M. A. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. **J. Intern. Med.**, v. 253, p. 643-652, 2003.
- HEYMAN, S. N. et al. N-Acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. **Kidney Int.**, v. 63, p. 634-641, 2003.
- HUERTA, C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 45, n. 3, p. 531-539, 2005.
- IZZEDINE, H.; LAUNAY-VACHER, V.; DERAY, G. Antiviral drug induced nephrotoxicity. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 45, n. 5, p. 804-817, 2005.
- MAYER, J.; DOUBEK, M.; DOUBEK, J. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. **J. Infect. Dis.**, v. 186, p. 379-388, 2002.
- NAUGHTON, C. A. Drug-induced nephrotoxicity. **Am. Fam. Physician**, v. 78, n. 6, p. 743-750, 2008.
- NETO, R.; OLIVEIRA, G.; PESTANA, M. Nefrotoxicidade dos antivíricos. **Acta Med. Port.**, v. 20, n. 1, p. 59-63, 2007.

Tabela 30.1 – Outras drogas com capacidade nefrotóxica e seus mecanismos de lesão

Drogas	Mecanismo de lesão renal
Penicilina	NIA
Cefalosporinas (cefaloridina, cefaloglicina, entre outras)	NTA
Carbapenêmicos (imipeném)	NTA
Teicoplanina	NIA
Rifampicina	NIA/NTA/ glomerulonefrite proliferativa
Sulfonamidas (sulfadiazina, sulfametoxazol/trimetoprima)	Nefropatia por cristais
Quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino)	NIA
Tacrolimo	Lesão arteriolar e fibrose intersticial
Metotrexato	NTA/lesão tubular direta
Interferon α	NIA/NTA/ glomeruloesclerose focal

- OLYAEI, A.; MATTOS, D. A.; BENNETT, W. Renal toxicity of protease inhibitors. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 9, p. 473-476, 2000.
- PALMER, B. F.; HENRICH, W. L. Toxic nephropathy. In: BRENNER, B.; RECTOR, F. **Kidney**. 7. ed. Philadelphia: Saunders, 2003.
- PERAZELLA, M. Renal vulnerability to drug toxicity. **CJASN**, v. 4, n. 7, p. 1275-1280, 2009.
- ROBERTO, H. B. et al. Amphotericin B-related nephrotoxicity in low-risk patients. **BJID**, v. 10, n. 2, p. 94-99, 2006.
- ROSE, B. D. NSAIDs: Acute renal failure and nephrotic syndrome. UpToDate. November 2010.
- SCHNEIDER, V. et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. **Am. J. Epidemiol.**, v. 164, n. 9, p. 881-889, 2006.
- SILVERSTEIN, F. E. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxibvs-nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. **JAMA**, v. 284, p. 1247-1255, 2000.
- TEPEL, M. et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 180-184, 2000.
- WINGARD, J. R.; WHITE, M. H.; ANAISSIE, E. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B *versus* amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. **Clin. Infec. Dis.**, v. 31, p. 1155-1163, 2000.

SEÇÃO

16

Prescrição do Paciente Crítico

Prescrições e Otimização Terapêutica no Paciente Crítico

Leon de Macedo Higgins • Suzana de Oliveira Ribeiro Cervone •
Sylvia Carolina Aranha • Sergio Elia Mataloun • Marcelo Mook

INTRODUÇÃO

A prescrição do paciente nos diversos setores de um hospital, particularmente na unidade de terapia intensiva (UTI), é considerada item crucial no tratamento dele, assim como na sua evolução durante a internação. Isso se deve ao ambiente complexo, multifacetado e de risco, sendo os eventuais efeitos adversos menos tolerados pelos enfermos já graves e muitas vezes instáveis.

Atualmente, os erros em prescrições tornaram-se uma lamentável realidade na maioria das instituições de saúde. Estudos internacionais demonstram que cerca de 30% das complicações que ocorrem durante o período de hospitalização estão relacionados a erros de medicação, resultando em grande impacto econômico e em elevados índices de morbidade e mortalidade.

Em 1999, após o relato do Institute of Medicine (*"To Err is Human"*), a população americana tomou consciência da elevada incidência de efeitos adversos e erros médicos sofridos por pacientes internados em hospitais daquele país. Observou-se, nesse estudo, a ocorrência de mais de 1 milhão de agravos e perto de 100.000 mortes anualmente nos Estados Unidos da América por erros passíveis de prevenção, sendo muitos deles relativos aos procedimentos medicamentosos.

Dois grandes estudos americanos demonstraram incidência de efeitos adversos em torno de 3 a 4% do total de hospitalizações, sendo metade destes resultante de erros médicos que poderiam ter sido evitados.

Nas UTI, são muito frequentes a prescrição e a administração de vários medicamentos intravenosos. Em decorrência, existe risco maior de erros no processo, aqui designado "medicação". Esses erros podem ser causados por falhas na comunicação entre profissionais de saúde, erros no cálculo das doses, administração por vias indevidas e desatenção aos horários aprazados. Os erros de medicação são considerados eventos adversos passíveis de prevenção, podendo ocorrer em um ou vários momentos dentro do processo, desde a prescrição até a sua administração. As causas desses erros incluem fatores individuais, como atenção e experiência, e também falhas sistemáticas, como problemas relacionados a ambiente (iluminação, barulho), treinamento e falta de profissionais.

Outro estudo americano identificou, como principais erros de medicação, omissão, horário, dose e administração errados. Em estudo realizado no Brasil, o principal erro foi relacionado a falta de dados na prescrição¹.

No entanto, a magnitude desse problema, no Brasil, ainda é desconhecida. Já em outros países, observa-se preocupação crescente com essa questão.

ERROS DE PRESCRIÇÃO

A terapia medicamentosa não é bem-sucedida quando o processo de prescrição, preparação e administração não é realizado corretamente. As não conformidades em prescrições contribuem com uma parcela significativa entre os erros de medicação, e muitas vezes essas ocorrências não são detectadas, resultando em deficiência terapêutica.

Várias etapas no processo de medicação envolvendo todos os profissionais de saúde que atuam na atenção ao paciente podem sofrer falhas. Estudos demonstram a ausência de informação nas prescrições, incluindo dose e via de administração, como o erro mais frequente.

The Institute for Safe Medication Practices, uma organização envolvendo os Estados Unidos da América e o Canadá, desenvolvida para a redução dos erros de medicação, identificou a UTI como área importante de risco, uma vez que muitas drogas utilizadas são consideradas de “alto risco” para erros e eventos adversos a drogas.

Os medicamentos intravenosos utilizados pelos pacientes na UTI incluem, por exemplo, anticoagulantes e drogas vasoativas, que são associados, com frequência, a eventos adversos a drogas, mesmo quando utilizados corretamente.

A prevalência dos erros de medicação na UTI é muito variável, e sua causa é considerada multifatorial, sendo necessário um sistema integrado de abordagem para controlar e prevenir essa situação.

PRINCÍPIOS DA MEDICAÇÃO SEGURA

Para tentar reduzir o número de casos relacionados a erros de prescrição, uma série de itens deve ser checada e monitorizada rotineiramente, desde a prescrição até a sua administração. Um dos aspectos principais são a definição e a relação dos erros com as possíveis complicações causadas.

Processo de medicação

Envolve ordem/prescrição, transcrição, dispensação, administração e monitorização. Todas as fases devem ser controladas e fiscalizadas por toda a equipe assistencial.

Definição de erro de medicação

Apesar de existir, na literatura, diversas definições para os erros de medicação (Quadro 31.1), existe a necessidade de utilizar uma definição comum para o registro correto da sua frequência nas instituições de saúde. No entanto, um aspecto comum é sua classificação como um erro passível de prevenção.

Quadro 31.1 – Definição de erros de medicação

- Qualquer evento que cause ou leve ao uso inadequado da medicação ou risco ao paciente, passível de prevenção
- Falha no plano de ação ou uso de um plano errado para alcançar um objetivo
- Inclui qualquer erro, grande ou pequeno, e em qualquer ponto do sistema de medicação (desde a solicitação médica até a administração)
- Todos os eventos que diferem do planejado e quando não fazem parte do curso natural da doença
- Solicitações de medicamentos errados, frequência, dosagem, via ou indicação inadequadas, terapia duplicada ou desnecessária, terapia contraindicada, medicamentos aos quais o paciente é alérgico, requisições para paciente errado, ordens faltando informações para sua administração
- Qualquer evento passível de prevenção que possa causar ou levar ao uso inadequado ou risco do paciente
- Prescrição resultando em redução significativa e não intencional na probabilidade de o tratamento ser efetivo

978-85-7288-950-6

Relação entre os erros de medicação e os efeitos adversos a drogas

Erros de medicação podem ou não determinar efeitos adversos a drogas. Entretanto, o registro dos efeitos adversos a drogas mostra que a sua principal causa são os erros de medicação.

Essa relação estreita foi revelada no estudo de Rothchild *et al.*², que demonstrou a ocorrência de 129,5 erros de medicações, que resultaram na densidade de 37,6 efeitos adversos a drogas por 1.000 pacientes/dia, internados em UTI.

OUTRAS FORMAS DE PREVENÇÃO DE ERROS DE PRESCRIÇÃO

Conforme já citado, os erros podem acarretar em danos importantes aos pacientes hospitalizados, o que prejudica a qualidade da assistência, aumenta a morbidade e a mortalidade, assim como os custos do tratamento. Diversas abordagens podem ser realizadas no intuito de prevenir sua ocorrência, como descrito a seguir (Quadro 31.2).

Quadro 31.2 – Práticas seguras recomendadas na UTI

- Estimular o relato voluntário dos erros, utilizando programas incentivadores e sem responsabilidade/culpa
- Desenvolver um programa de qualidade e garantia que use periodicamente observação direta para avaliação dos erros de medicação
- Implementar tecnologias avançadas (prescrição eletrônica, bombas de infusão avançadas, entre outras)
- Desenvolver padrões de preparações de medicações intravenosas e políticas de administração para uniformizar o uso
- Implementar serviços de farmácia-satélite
- Desenvolver políticas e procedimentos que controlem o estoque e a distribuição de soluções concentradas de eletrólitos e medicamentos emergenciais
- Implementar o processo de reconciliação de medicamentos
- Utilizar ferramentas confiáveis e validadas na avaliação da utilização dos medicamentos para evitar a superdosagem e a subdose
- Desenvolver *guidelines* e protocolos inspirados na medicina baseada em evidências
- Presença de equipe multidisciplinar envolvida no cuidado do paciente

Equipe multidisciplinar

A presença de uma equipe multidisciplinar para os cuidados de pacientes críticos pode melhorar a segurança destes, assim como seus desfechos clínicos.

As visitas multidisciplinares à beira-leito são importantes para a qualidade do atendimento. Vários aspectos podem ser analisados nesse momento, como ventilação mecânica, alimentação e sedação, podendo toda a equipe opinar e discutir, garantindo um atendimento mais seguro e eficiente ao paciente. Quando maior for a informação e a compreensão de todos os profissionais de saúde envolvidos na assistência, maior será a segurança dos processos, com redução dos erros.

Diversos relatos na literatura confirmam essa observação, incluindo um estudo que demonstrou redução de 66% de efeitos adversos a drogas ao incluir um farmacêutico na equipe.

Consideração da farmacocinética do paciente grave

O conhecimento da farmacocinética é uma das principais ferramentas para selecionar a dose e o intervalo adequados

para o medicamento, promovendo o sucesso terapêutico e prevenindo a toxicidade.

Para que uma droga aja de modo eficiente, ela depende de uma concentração adequada no tecido desejado. Pacientes graves, em geral, necessitam de muitas medicações e, por causa das diversas disfunções orgânicas associadas, as concentrações das drogas no organismo se tornam praticamente imprevisíveis.

Tanto a subdose quanto as doses tóxicas podem ser extremamente prejudiciais ao paciente. Algumas drogas, como vasopressores e sedativos, podem ter suas dosagens facilmente ajustadas em decorrência de sua rápida ação. Já os antimicrobianos, por exemplo, necessitam de tempo maior para sua avaliação, e seus efeitos podem ser diagnosticados tardiamente.

As absorções muscular, intestinal e cutânea normalmente encontram-se prejudicadas no paciente grave, uma vez que, habitualmente, esses sítios estão com a perfusão comprometida. A absorção intestinal sofre ainda mais em razão de edema e disfunção da mucosa, hipomotilidade e atrofia (na presença de jejum). Por essas razões, a via preferencial é a intravenosa, pois a biodisponibilidade pode chegar a 100%.

A distribuição tecidual das drogas depende de diversas variáveis, envolvendo o próprio medicamento, assim como fatores intrínsecos ao paciente, como débito cardíaco e permeabilidade capilar e do próprio tecido. Nos pacientes graves, a distribuição fica muito comprometida, como no choque séptico, no qual a microcirculação prejudicada acarreta diminuição do efeito da droga.

Outro aspecto importante a ser considerado nesses pacientes é o grupo de medicamentos que fazem ligação com proteínas séricas, principalmente com a albumina. Quando ela está reduzida – ocorrência comum em muitos pacientes graves –, o nível de concentração de droga livre no plasma eleva-se, o que aumenta o risco de toxicidade.

Medicamentos com eliminação renal devem ter suas dosagens ajustadas em pacientes com insuficiência desse órgão. Nessa situação, como a droga não é rapidamente metabolizada, sua meia-vida é prolongada.

Na presença de doenças como choque séptico, no qual a perfusão tecidual encontra-se prejudicada e há aumento do volume do compartimento extracelular, é necessário utilizar, sempre, doses máximas para alcançar o efeito desejável. Nos medicamentos com baixo índice terapêutico, há aumento de risco de efeitos adversos nessas circunstâncias.

Prescrição eletrônica

Como já descrito, as UTI são consideradas locais de alta complexidade, com pacientes instáveis e com constantes

alterações fisiológicas e laboratoriais, sendo frequentes as interações medicamentosas. Por essas razões, a UTI é um lugar que se beneficiaria com as prescrições eletrônicas. A prescrição informatizada confere melhor estruturação e legibilidade, aumentando assim a segurança dos itens prescritos.

De acordo com o The Leapfrog Group for Patient Safety, grupo financiado por investimentos público e privado, a prescrição eletrônica é uma das três iniciativas com maior potencial de reduzir a mortalidade e o erro médico. Ele apresenta várias vantagens, como descrito no Quadro 31.3.

O número de trabalhos sobre a eficácia da prescrição eletrônica em UTI é pequeno, porém a grande maioria dos estudos mostrou diminuição significativa na incidência de erros médicos.

Erros de transcrição têm como principais causas letras ilegíveis, abreviações e erros na leitura, sendo praticamente inexistentes com o uso do computador. Shulman *et al.*³ relataram diferenças estatisticamente significantes entre taxas de erros para prescrições escritas à mão e computadorizadas, com valores de 6,7% e 4,8%, respectivamente.

Os sistemas de prescrição computadorizada têm como recurso a padronização da ordem das prescrições. Com o avanço tecnológico, porém, as companhias que elaboram esses programas criaram um programa de suporte à decisão clínica, que consiste em uma ferramenta que ajuda a decidir a via de administração, a dose e a frequência do medicamento. Programas ainda mais avançados são capazes de verificar as possíveis reações alérgicas e a interação entre as drogas prescritas e até mesmo oferecer consulta aos *guidelines* mais recentes. Contudo, a diversificação desses programas ocasiona a falta de integração e a padronização, podendo dificultar a prescrição, ao invés de auxiliar.

Por isso, a prescrição eletrônica não é isenta de riscos. Diversas vezes, o médico pode tomar uma decisão errada ao confiar nas propostas oferecidas pelo programa. Aler-
tas constantes também podem ser prejudiciais, interrom-

pendo o fluxo natural do trabalho, o que pode dificultar a comunicação entre a equipe assistencial, uma vez que a colaboração médico-enfermeiro é mediada pela máquina. Além disso, como todo dispositivo eletrônico, o sistema encontra-se sujeito a falhas técnicas, que devem ser prontamente diagnosticadas e corrigidas.

Diretrizes

Outras abordagens para promover a segurança e a prevenção de erros de medicação são o desenvolvimento e a implementação de protocolos baseados em evidências. Muitos deles têm sido utilizados com bons resultados em UTI, incluindo sedação e analgesia, nutrição, administração de trombolíticos, profilaxia de trombose e de úlcera de estresse. Contudo, existe uma variação enorme de condutas praticadas, mesmo com diretrizes bem estabelecidas e baseadas em evidência.

Com isso, é preciso utilizar as diretrizes com certa cautela, uma vez que elas não existem para substituir o julgamento clínico, apenas para facilitar seu direcionamento. Além disso, esses protocolos devem ser avaliados criticamente, uma vez que a maioria das organizações que avaliam essas diretrizes recebe suporte financeiro dessas indústrias.

FAST HUG

Uma alternativa aos protocolos são os *checklists*, que consistem em listas de pendências que devem ser verificadas para garantir a segurança do paciente. A ideia origina-se de uma das funções dos pilotos de avião, que verificam os instrumentos a fim de garantir a segurança do voo.

O FAST HUG (abraço rápido, em inglês) é uma regra mnemônica direcionada para destacar assuntos importantes para os cuidados gerais dos pacientes graves, desenvolvida por Vincent, em 2005⁴. Essa regra tem como ideia juntar o *checklist* à visita na beira do leito para facilitar a lembrança dos cuidados básicos ao paciente e evitar erros. É uma regra fácil, podendo ser usada por todos aqueles que trabalham no cuidado do paciente (Quadro 31.4).

Quadro 31.3 – Vantagens da prescrição eletrônica	
•	Diminuição do tempo de prescrição
•	Diminuição dos erros em razão da caligrafia
•	Auxilia na transcrição
•	Diminui os erros em razão da comunicação verbal
•	Comando da prescrição não precisa ser feito necessariamente no local
•	Apoio eletrônico para prevenir erros

Quadro 31.4 – FAST HUG	
F	Alimentação (<i>Feeding</i>)
A	Analgesia (<i>Analgesia</i>)
S	Sedação (<i>Sedation</i>)
T	Profilaxia de tromboembolia venosa (<i>Thrombosis</i>)
H	Cabeceira elevada (<i>Head</i>)
U	Prevenção de úlcera de estresse (<i>Ulcer</i>)
G	Controle glicêmico (<i>Glucose</i>)

- **F – ALIMENTAÇÃO:** a nutrição inadequada dos pacientes graves aumenta o número de complicações e piora o resultado do tratamento. O suporte nutricional deve ser revisado diariamente, visando não só à quantidade, como também à qualidade e à via de administração. Quanto mais fisiológica for a via escolhida, menor o risco de complicações e melhor o benefício para o paciente.
 - **A – ANALGESIA:** a dor pode atrapalhar a recuperação do paciente tanto pelo aspecto psicológico quanto fisiológico. O paciente não sente dor somente pela sua enfermidade, mas também por procedimentos de rotina, como mudança de decúbito, sucção, exames invasivos e até mudança de roupa. Em pacientes graves, a avaliação da dor ainda é subjetiva, uma vez que os pacientes podem não conseguir expressar-se, tendo somente os dados subjetivos como base da avaliação (expressão facial, movimento do corpo, elevação da frequência cardíaca e alteração da pressão arterial). As escolhas normais de analgésicos são os analgésicos, e principalmente os opioides, que podem ser facilmente controlados.
 - **S – SEDAÇÃO:** é necessária para manter o paciente calmo, confortável e colaborativo. Existem várias escalas para avaliar a sedação, porém não existem regras para regular seu uso, sendo a avaliação clínica e contínua a melhor forma de monitorizar seu uso. Além disso, sua avaliação deve evitar o uso excessivo de sedativos, já que se encontra associado a maior incidência de tromboembolia venosa, hipomotilidade intestinal, diminuição da oxigenação tecidual, aumento da polineuropatia do paciente crítico, do tempo de internação e dos custos.
 - **T – PROFILAXIA DE TROMBOEMBOLIA VENOSA:** é frequentemente negligenciada nas UTI, existindo elevada morbimortalidade associada. A heparina não fracionada e a de baixo peso molecular apresentam seus próprios riscos e benefícios, os quais devem ser avaliados pelo intensivista, e indicadas individualmente, de acordo com o quadro clínico de cada paciente.
 - **H – MANTER CABECEIRA ELEVADA:** a elevação da cabeceira da cama para 45° é um método fácil para prevenir refluxo gastroesofágico e suas complicações. Apesar de a manobra isolada não ser suficiente para impedir o refluxo, estudos mostram diminuição na incidência de pneumonia nosocomial em pacientes internados que tiveram suas cabeceiras elevadas. É uma manobra importante, principalmente em pacientes intubados.
 - **U – PREVENÇÃO DA ÚLCERA DE ESTRESSE:** deve ser feita em pacientes com risco de apresentar hemorragia gastrointestinal. Os fatores de risco compreendem necessidade de ventilação mecânica, coagulopatias, utilização de esteroides e antecedentes de úlcera péptica. Esse tipo de tratamento deve ser oferecido somente para enfermos com os fatores descritos anteriormente, uma vez que seu uso inadvertido pode estar associado a importantes complicações, como pneumonia.
 - **G – CONTROLE GLICÊMICO:** o uso do controle glicêmico é muito discutido. Van der Berghe *et al.* demonstraram que o controle rigoroso entre 80 e 110mg/dL reduzia a mortalidade de pacientes após cirurgia cardíaca. Estudos posteriores não confirmaram esses achados. O que se recomenda é impedir hiperglicemias acima de 150mg/dL e evitar a hipoglicemia decorrente do efeito adverso da administração de insulina.
- O FAST HUG é uma regra mnemônica simples. Algumas de suas vantagens principais são:
- Pode ser usada em todos os pacientes da UTI (seja qual for sua doença).
 - É uma regra suficientemente grande para cobrir sete dos principais tratamentos a ser considerados nos pacientes críticos e curto o suficiente para ser facilmente lembrado.
 - Sempre deve ser individualizada. Obviamente não são todos os itens que devem ser cumpridos (por exemplo, não se deve utilizar profilaxia para tromboembolia venosa em pacientes com sangramento ativo), porém é importante lembrar sempre esses assuntos, pois eles devem ser considerados na prescrição, e a mudança praticamente diária do estado dos pacientes graves pode necessitar dessas medidas.
 - Além de auxiliar no tratamento do paciente, ajuda também no trabalho em equipe, incluindo-na nas decisões e dando maior responsabilidade para a equipe de enfermagem, fisioterapia e nutricionistas.
- ## Projetos institucionais
- Devem existir programas intensivos de vigilância em todas as instituições para identificar, relatar e analisar os erros de medicações. O melhor entendimento dos potenciais de risco e as fontes comuns de erros de medicações podem contribuir para o desenvolvimento de sistemas, para preveni-los na UTI.

Por esse motivo, várias ações nos Estados Unidos da América, mas também em outros países, como na Europa e na Austrália, foram tomadas no sentido de reduzir a incidência de efeitos adversos em pacientes hospitalizados. Dentre essas ações, destacam-se a criação de um grupo denominado Leapfrog (já comentada no início do capítulo – Fig. 31.1) e a 100,000 Lives Campaign (realizada pelo Institute for Healthcare Improvement – IHI, nos Estados Unidos da América – Fig. 31.2).

Essas ações baseiam-se na notificação voluntária, não punitiva, e anônima de possíveis efeitos adversos que tenham ocorrido durante a internação hospitalar, tenham esses efeitos adversos levado ou não a sequelas ou à morte do paciente. A própria Organização Mundial da Saúde reconhece que esses efeitos adversos são intoleráveis. Assim, para evitá-los, criou um grupo de trabalho permanente voltado para a segurança do paciente. Tanto a Organização Mundial da Saúde como os líderes das diferentes campanhas ou organizações voltadas à segurança do paciente são unânimes em afirmar que a força maior para melhorar a segurança dos pacientes é a motivação intrínseca dos cuidadores, moldada por ética profissional, normas e expectativas.

Fatores externos podem, de certa forma, estimular mudanças na cultura de segurança no ambiente hospitalar, como decretos legislativos, portarias ministeriais ou a pressão dos consumidores.



Figura 31.1 – The Leapfrog Group.



Figura 31.2 – The 100,000 Lives Campaign.

Contudo, fatores internos, como lideranças fortes e visíveis, objetivando segurança e uma cultura organizacional que estimule o reconhecimento dos erros e o resultante aprendizado, são apontados como essenciais na implantação de intervenções que visem à proteção dos pacientes.

Vários projetos foram instituídos em diferentes instituições de saúde no Brasil, tanto no serviço público como no privado. No Hospital Israelita Albert Einstein, conforme artigo publicado em 2009, implementou-se, em 2001, a central de atenção à prescrição (CAP), na qual os farmacêuticos analisam a prescrição médica após ela ter sido transcrita pelo agente administrativo (transcritor) no sistema eletrônico, verificando itens como dose, frequência, via de administração, posologia, compatibilidades e alergias, com redução significativa dos erros associados a prescrições.

Na UTI do Hospital Geral do Grajaú, juntamente com a empresa DIXTAL, foi implementado o projeto UTI JUNTOS, que propõe a criação de ambientes de excelência em UTI, proporcionando alto nível de qualidade de

Quadro 31.5 – Ficha diária de metas (UTI JUNTOS)

- O que é necessário fazer para dar alta da UTI?
- Qual o maior risco deste paciente?
- Elevação da cama a 30°
- Despertar diário e avaliação de desmame (ventilação mecânica)
- Profilaxia de úlcera de estresse
- Profilaxia de tromboembolia venosa
- Equilíbrio hidroeletrolítico
- Analgesia e sedação
- Mobilização no leito/sentar na poltrona quando possível
- Nutrição
- Alterar medicações
- Culturas e antibióticos
- Rever exames solicitados. Algum pode ser suspenso?
- Exames ou procedimentos hoje
- Interconsultas necessárias?
- Cateteres centrais podem ser removidos?
- Sonda vesical pode ser removida?
- Prevenção de escaras
- Família informada neste plantão?
- Terminalidade. Limitação do esforço terapêutico
- Problemas sociais pendentes
- Problemas emocionais/espirituais pendentes?

vida para os profissionais da UTI e o fortalecimento da proteção ao paciente. Com o objetivo de implementar a filosofia JUNTOS, destaca-se a importância da colaboração e do comprometimento da equipe. Nesse programa, foi estabelecida a FICHA DIÁRIA DE METAS (Quadro 31.5), que consiste em um *checklist* que deve ser preenchido leito a leito por toda a equipe assistencial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como descrito anteriormente, erros de medicação são frequentes nos diversos setores do hospital, em especial nas UTI, acarretando prejuízos importantes para a instituição e, principalmente, para o paciente. Com isso, fica clara a importância da atuação conjunta da equipe multidisciplinar, no sentido de reduzir os danos ao paciente e prevenir os erros de medicação, ainda presentes no cotidiano.

Neste capítulo, foram descritas diversas técnicas para otimizar o processo de prescrição, facilitando o desenvolvimento de práticas médicas seguras, reduzindo os erros de medicações e melhorando os resultados nos pacientes.

Durante o cuidado do paciente crítico, ainda deve se levar em consideração as características particulares de cada enfermidade e intrínsecas de cada doente, devendo-se individualizar o tratamento de cada um.

REFERÊNCIAS

1. RONCO, C.; ARMELING, R.; HARBORD, N. et al. Guidelines have done more harm than good. In: CHICHE, J. D.; MORENO, R.; PUTENSEN, C. et al. **Patient Safety and Quality of Care in Intensive Care Medicine**. Belgium: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. p. 219-223, 2009.
2. ROTHSCHILD, J. M.; LANDRIGAN, C. P.; CRONIN, J. W. et al. The critical care safety study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. **Crit. Care Med.**, v. 33, n. 8, p. 1694-1700, 2005.
3. SHULMAN, R.; SINGER, M.; GOLDSTONE, J. et al. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. **Crit. Care**, v. 9, n. 5, p. R516-R521, 2005.
4. VINCENT, J. L. Give your patient a fast hug (at least) once a day. **Crit. Care Med.**, v. 33, n. 6, p. 1225-1229, 2005.
5. **Medicine**. Belgium: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. p. 267-276, 2009.
6. DEVINE, E. B.; WILSON-NORTON, J. L.; LAWLESS, N. M. et al. Characterization of prescribing errors in an internal medicine clinic. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v. 64, n. 10, p. 1062-1070, 2007.
7. DEVLIN, J. W.; HOLBROOK, A. M.; FULLER, H. D. The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. **Ann. Pharmacother.**, v. 31, n. 6, p. 689-695, 1997.
8. GIMENES, F. R. E.; MIAOS, A. I.; LYRA JUNIOR, D. P. et al. Prescripción informatizada como factor contribuyente para la seguridad de los pacientes hospitalizados. **Pharmacy. Pract.**, v. 4, n. 1, p. 13-17, 2006.
9. HATTON, J.; LU, W. Y.; RHONEY, D. H. et al. A step-wise protocol for stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. **Surg. Neurol.**, v. 46, n. 5, p. 493-499, 1996.
10. HYNES-GAY, P.; LEO, M.; MOLINO-CARMONA, S. et al. Optimizing sedation and analgesia in mechanically ventilated patients – an evidence-based approach. **Dynamics**, v. 14, n. 4, p. 10-13, 2003.
11. KANE, S. L.; WEBER, R. J.; DASTA, J. F. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. **Intensive Care Med.**, v. 29, n. 5, p. 691-698, 2003.
12. KANE-GILL, S.; WEBER, R. J. Principles and practices of medication safety in the ICU. **Crit. Care Clin.**, v. 22, p. 273-290, 2006.
13. KYNMAN, G. Thrombolysis: the development of unit guidelines. **Intensive Crit. Care Nurs.**, v. 13, n. 1, p. 30-41, 1997.
14. LEAPE, L. L.; CULLEN, D. J.; CLAPP, M. D. et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **JAMA**, v. 282, n. 3, p. 267-270, 1999.
15. MACKENZIE, S. L.; ZYGUN, D. A.; WHITMORE, B. L. et al. Implementation of a nutrition support protocol increases the proportion of mechanically ventilated patients reaching enteral nutrition targets in the adult intensive care unit. **JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.**, v. 29, n. 2, p. 74-80, 2005.
16. MACLAREN, R.; PLAMONDON, J. M.; RAMSAY, K. B. et al. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. **Pharmacotherapy**, v. 20, n. 6, p. 662-672, 2000.
17. MACLAREN, R.; PLAMONDON, J. M.; RAMSAY, K. B. et al. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. **Pharmacotherapy**, v. 20, n. 6, p. 662-672, 2000.
18. MIASSO, A. I.; GROU, C. R.; CASSIANI, S. H. B. et al. Erros de medicação: tipos fatores causais e providências tomadas em quatro hospitais brasileiros. **Rev. Esc. Enferm.**, v. 40, n. 4, p. 524-532, 2006.
19. MIASSO, A. I.; SILVA, A. E. B. C.; CASSIANI, S. H. B. et al. O processo de preparo e administração de medicamentos: identificação de problemas para propor melhorias e prevenir erros de medicação. **Rev. Latino-am. Enferm.**, v. 14, n. 3, p. 354-363, 2006.
20. MISRA, M.; ROITBERG, B.; EBERSOLE, K. et al. Prevention of pulmonary embolism by combined modalities of thromboprophylaxis and intensive surveillance protocol. **Neurosurgery**, v. 54, n. 5, p. 1099-1102, 2004.
21. PAGANINI, E. P.; SANDY, D.; MORENO, L. et al. The effect of sodium and ultrafiltration modeling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 11, suppl. 8, p. 32-37, 1996.
22. PEREIRA, J. G. Does pharmacokinetics impact on clinical practice? In: CHICHE, J. D.; MORENO, R.; PUTENSEN, C. et al. **Patient Safety and Quality of Care in Intensive Care Medicine**. Belgium: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. p. 279-290, 2009.

LEITURA COMPLEMENTAR

- BARKER, K. N.; FLYNN, E. A.; PEPPER, G. A. et al. Medication errors observed in 36 health care facilities. **Arch. Intern. Med.**, v. 162, n. 16, p. 1897-1903, 2002.
- BOUCHER, B. A.; WOOD, G. C.; SWANSON, J. M. Pharmacokinetic changes in critical illness. **Crit. Care Clin.**, p. 255-271, 2006.
- COLPAERT, K.; DECRUYENAERE, J. Electronic prescribing: can it reduce error? In: CHICHE, J. D.; MORENO, R.; PUTENSEN, C. et al. **Patient Safety and Quality of Care in Intensive Care**

- POTE, S.; TIWARI, P.; D'CRUZ, S. Medication prescribing errors in a public teaching hospital in India: a prospective study. **Pharmacy Pract.**, v. 5, n. 1, p. 17-20, 2007.
- PRONOVOST, P. J. ; ANGUS, D. C.; DORMAN, T. et al. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. **JAMA**, v. 288, n. 17, p. 2151-2162, 2002.
- ROSA, M. B.; PERIN, E.; ANACLETO, T. A. et al. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. **Rev. Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 490-498, 2009.
- SILVA, A. E. B. C.; CASSIANI, S. H. B. Erros de medicação em hospital universitário: tipo, causas, sugestões e providências. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 57, n. 6, p. 671-674, 2004.
- SILVA, A. M. S. Erros de prescrição médica de pacientes hospitalizados. **Einstein**, v. 7, p. 290-294, 2009.
- VILLALOBOS, A. L.; PAYRO, C. T. J.; CERVANTES, K. A. M. et al. El error médico en la prescripción de medicamentos y el impacto de una intervención educativa. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.**, v. 64, n. 2, p. 83-90, 2007.

SEÇÃO

17

Farmacologia em Geriatria

Farmacologia Aplicada à Geriatria

Eduardo da Cunha Henrique ♦ Leonardo de Queiroz Gomes
Belligoli ♦ Raul Marcos dos Santos Amaral

INTRODUÇÃO

A epidemiologia mundial vem assistindo a um fenômeno ao qual se denominou *transição epidemiológica*, caracterizado pela observação de que as doenças chamadas crônico-degenerativas suplantaram em prevalência e incidência as doenças infectocontagiosas, até então dominantes. O progressivo predomínio dessas afecções se deveu à estreita relação entre os avanços tecnológicos no campo da pesquisa clínica e da medicina preventiva, aumentando significativamente a expectativa de vida da humanidade, associado à chamada democratização dos conhecimentos e das tecnologias industriais, que levaram à globalização não somente das economias mundiais, mas também dos hábitos de vida. As pessoas trocaram a vida no campo pelo estresse da vida urbana, passando a ter uma alimentação de qualidade cada vez pior, ingerindo mais calorias e, por outro lado, tornando-se mais sedentárias, com progressivo aumento do ganho ponderal. Incorporaram-se vícios como o tabagismo, etilismo e consumo de drogas ilícitas. Nesse cenário, doenças para as quais não se conheciam tratamentos curativos definitivos passaram a dominar os serviços de saúde.

Outro fenômeno epidemiológico surgiu paralelamente: o envelhecimento da população. O envelhecimento é um fenômeno amplo que envolve fatores biológicos, sociais e psicológicos. Sob o ponto de vista biológico, poderia ser definido como o processo progressivo de perda da função normal do organismo, acarretando perda da capacidade adaptativa, maior vulnerabilidade e diminuição da expectativa de vida.

Muito embora o fenômeno do envelhecimento obedeça a parâmetros individuais e seja extremamente variável, a definição usualmente utilizada baseia-se na idade cronológica e classifica como idoso aquele com mais de 65 anos, em países desenvolvidos, e aquele com mais de 60 anos, em países em desenvolvimento.

A sociedade, tanto globalmente quanto no Brasil, vem experimentando um processo de crescimento da população idosa. Segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU), em 2005 os idosos representavam 10,4% da população mundial. Estimativas apontam que, em 2050, esse valor atingirá 20%. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2008 os idosos constituíam 6% da população brasileira, ao passo que a estimativa para 2050 é que eles representem 22,7% da sociedade¹.

A prevalência de doenças aumenta com o avançar da idade. Cerca de 80% da população geriátrica americana tem pelo menos uma doença crônica e aproximadamente 50% tem pelo menos duas. Isso, por consequência, aumenta o uso de medicamentos por essa população.

É provável que o segmento idoso seja o mais medicado da sociedade. A literatura indica que, em média, os idosos tomem regularmente entre 2 e 5 fármacos e, não infrequentemente, até mais – fato conhecido como *polifarmácia*. Todos esses fatores corroboram para o maior risco de reações adversas aos medicamentos prescritos. Eventos de reação adversa respondem por aproximadamente 10% das admissões hospitalares de idosos e essa

incidência tende a aumentar em frequência e em severidade, à medida que cada vez mais fármacos são incorporados ao nosso dia a dia.

As alterações fisiológicas próprias da idade avançada, a maior incidência de doenças e a tendência ao excesso de medicações são todos fatores capazes de alterar a farmacologia normal, tanto do ponto de vista farmacocinético quanto do farmacodinâmico. Dessa forma, a farmacologia geriátrica é dotada de particularidades que exigem entendimento e preparo por parte dos profissionais de saúde, em todas as áreas de atuação. A não consideração das especificidades da terapia medicamentosa no idoso traz consequências graves ao paciente, como não eficácia da terapêutica, maior risco de reações adversas, perda da qualidade de vida e aumento do risco de morte.

Pelo lado da medicina intensiva, é fato comprovado que, com o envelhecer da população, os idosos vêm ocupando grande número dos leitos das unidades ou centros especializados no atendimento do paciente crítico. Nos EUA e em vários outros países do mundo, aqueles com idade maior ou igual a 65 anos já correspondem a mais de 50% das internações nesses centros. Um em cada cinco americanos que falecem em UTI é idoso. Sabe-se que essa população, quando acometida por doenças graves, como ocorre nos estados de choque, justamente por ter reservas funcionais reduzidas, quando comparada aos pacientes mais jovens, tem maior probabilidade de óbito.

Embora o fator idade represente algum peso desfavorável em vários índices prognósticos aplicados aos pacientes críticos (como APACHE, SAP, *TIMI Score Risk* para infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, EuroScore, citando apenas alguns deles), a variável idade não impede que indivíduos acima dos 65 anos se beneficiem de intervenções destinadas a faixas etárias inferiores. Como exemplo, podemos citar o escore para síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento de ST e angina instável), o *TIMI Score Risk*. A faixa etária acima dos 65 anos adiciona um ponto ao escore; assim, pacientes com pontuação mais elevada beneficiar-se-iam de intervenção medicamentosa e invasiva mais agressiva (estudo cineangiocoronariográfico mais precoce e, se possível, conduta de revascularização miocárdica). Outros exemplos relevantes são o protocolo de triagem nutricional para pacientes internados, utilizado pela Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral; o *Nutritional Risk Score*, que adiciona à idade maior de 70 anos um ponto ao escore; e o escore para pneumonia comunitária, o CURB-65 (American Thoracic Society), o qual determina a gravidade do quadro infeccioso, indicando internação hospi-

talar ou necessidade de cuidados intensivos, do qual a idade acima de 65 anos é um dos componentes.

Neste capítulo, discutiremos aspectos de relevância para o intensivista ligados à influência do processo do envelhecimento sobre a farmacologia de drogas utilizadas no seu dia a dia.

ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

A farmacocinética aborda os fenômenos de processamento dos fármacos: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Relaciona a dose administrada com a concentração do fármaco na circulação sistêmica. As alterações provocadas pelo envelhecimento podem modificar todos os componentes da farmacocinética dos medicamentos. Embora, obviamente, estejam intimamente ligados, eles serão abordados separadamente a fim de facilitar a didática.

Absorção

Absorção diz respeito ao processo de captação do fármaco pelo organismo a partir de seu local de administração. Biodisponibilidade, por sua vez, descreve a porcentagem de um determinado fármaco administrado, que chega ao meio sem sofrer alterações e que, a seguir, atingirá seu local de ação.

A via usual de administração é a enteral. O envelhecimento provoca mudanças no funcionamento do trato gastrointestinal, como diminuição da acidez gástrica, esvaziamento gástrico mais lento e prolongamento do tempo de trânsito intestinal. Essas alterações, na maioria dos casos, possuem mínima relevância clínica.

A absorção de drogas é, majoritariamente, um processo passivo, via difusão, que permanece inalterado com o avançar da idade para a maioria das drogas. Pode, entretanto, haver aumento do tempo gasto para que a droga atinja níveis terapêuticos. Isso deve ser considerado ao se administrar drogas que requerem tempo de ação rápido, como analgésicos e hipnóticos. Pode haver redução da absorção de compostos absorvidos ativamente, como cálcio, ferro e vitaminas.

Outro aspecto a ser considerado é um possível aumento da biodisponibilidade de drogas que sofrem elevado efeito de primeira passagem hepática, já que esta se encontra diminuída. A redução da perfusão (fluxo sanguíneo) e da massa hepática respondem por esse fenômeno. Lidocaína, propranolol, verapamil e labetalol são exemplos de medicamentos suscetíveis a esse efeito.

A administração via transdérmica é alterada com o envelhecimento. A absorção tende a ser menor e mais lenta, em especial para compostos hidrofílicos. Isso também vale para a administração intramuscular e a subcutânea. Menor perfusão sanguínea nesses tecidos e alterações da composição da pele e do tecido celular subcutâneo, como menor presença de água, são as teorias mais aceitas para explicar esse fenômeno. A absorção oral transmucosa aparentemente permanece inalterada com o aumento da idade; entretanto, existem poucos estudos sobre o tema.

Por definição, quando uma medicação é administrada por via intravenosa, sua biodisponibilidade é de 100%.

Distribuição

Distribuição é o processo de disseminação do fármaco para outros meios que não a circulação sanguínea, a saber, os líquidos intersticiais e o meio intracelular. Ela depende das características dos fármacos e do organismo.

O envelhecimento altera consideravelmente a composição corporal. A gordura corporal se eleva em cerca de 30%, a massa muscular decresce em torno de 25% e o total de água no organismo se reduz por volta de 20%. O volume de distribuição (VD), medida que reflete a distribuição de um fármaco nos tecidos extravasculares, sofre intensas alterações em virtude das mudanças na composição corporal.

Drogas com características lipofílicas, como diazepam, lidocaína, oxazepam e clordiazepóxido, possuem volume de distribuição aumentado, ao passo que drogas com propriedades hidrofílicas, como sotalol, etanol e digoxina, possuem volume de distribuição diminuído.

Alterações no volume de distribuição podem ocasionar implicações clínicas, já que esse fato se relaciona com o *clearance* (CL) ou depuração e com a meia-vida ($T_{1/2}$) do fármaco, como mostra a fórmula:

- $VD = CL \times T_{1/2} / 0,693$

Sendo assim, o aumento do volume de distribuição, como ocorre com o diazepam, aumenta a meia-vida do fármaco e, conseqüentemente, a duração de seu efeito.

A ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas também pode estar alterada no idoso; entretanto, não costuma haver repercussão clínica. Medicamentos ácidos ligam-se à albumina; medicamentos básicos se ligam à α_1 -glicoproteína ácida.

A albumina em idosos, em geral, apresenta ligeira diminuição na concentração plasmática. Entretanto, deve-se atentar para os idosos muito frágeis, como os malnutridos, aqueles em pós-operatório e os com doença aguda

(politraumatizados, grandes queimados e sépticos), nos quais a redução dos níveis séricos de albumina pode atingir valores críticos. Os níveis séricos de α_1 -glicoproteína ácida sofrem pequena elevação com a idade, porém sem maiores repercussões farmacológicas. Contudo, em estados de doença aguda, os níveis dessa substância podem se elevar a ponto de provocar alterações significativas na ligação de medicamentos de caráter básico.

Outro fator que altera a dinâmica da distribuição é o funcionamento da glicoproteína-P, que constitui uma barreira à absorção de drogas e é componente essencial da barreira hematoencefálica (seletivamente dificultando a difusão destas para o encéfalo). Estudos sobre o tema não foram conclusivos; no entanto, há indicação de que sua atividade possa estar diminuída na população geriátrica.

Metabolismo/eliminação hepática

É, majoritariamente, no fígado que os fármacos passam pelo processo de biotransformação, no qual sua composição química é alterada, ocasionando sua inativação. Vale salientar, todavia, que há drogas que só se tornam ativas após o metabolismo hepático, ao passo que outras mantêm apenas certo grau de ação após sua passagem pelo órgão. As reações metabólicas sofridas pelos fármacos, divididas em tipo I e tipo II, tendem a ocorrer em sequência e resultam em um composto mais hidrofílico, buscando facilitar sua excreção renal. As reações do tipo I são dependentes do sistema citocromo P450 e são reações catabólicas (oxidação, redução e hidrólise). Normalmente, têm como fim a inserção de um grupo reativo, como a hidroxila, na molécula. O grupo inserido serve como ponto de ataque para as reações do tipo II, em que a molécula sofre conjugação, um processo de inserção de um grupo substituinte, como o glicuronil ou o sulfato.

O envelhecimento reduz tanto o fluxo sanguíneo (em aproximadamente 35%) quanto a massa hepática (em torno de 30%). Embora, normalmente, não haja alterações nos marcadores laboratoriais de função hepática com o avançar da idade, espera-se que alterações dessa envergadura alterem o metabolismo farmacológico hepático. Entretanto, a literatura indica que não é possível fazer generalizações e a presença de alteração ou não parece ser específica a características da droga e do indivíduo em questão.

Os fármacos podem, de acordo com sua taxa de extração hepática, ser classificados como “limitados pelo fluxo sanguíneo” ou como limitados pela função de enzima “depuração intrínseca”. Medicamentos pertencentes à primeira classe, como o propranolol ou a morfina, tendem a ter sua metabolização hepática diminuída no idoso, fenômeno atualmente explicado pela redução da oferta de

oxigênio, em razão da menor perfusão hepática, necessária para a realização das reações do tipo I. Por sua vez, tratando-se de medicamentos pertencentes ao segundo grupo, usualmente, os processos metabólicos no fígado não estão alterados com idade avançada. Isso se explica pela preservação, tanto em número quanto em função, do grupo de enzimas do citocromo P450 em idosos. É interessante observar também que as reações do tipo II, de acordo com os achados da literatura, encontram-se preservadas na população geriátrica.

Particularidades do indivíduo também exercem grande influência no metabolismo de drogas. Diversos estudos comparando jovens e idosos saudáveis não encontraram modificações relevantes no metabolismo de fármacos. Entretanto, quando se comparavam esses grupos com idosos classificados como *frail* ou fragilizados (termo que caracteriza idosos com avançado processo de incapacidade e presença de comorbidades), significativas alterações foram encontradas. Diferenças genéticas também respondem por diferenças na capacidade metabólica. Certos genótipos predispõem o indivíduo a um metabolismo mais lento. Com o avançar da idade, por conta das modificações ocorridas na fisiologia normal, essas diferenças se exacerbam. Desta maneira, tais indivíduos apresentam, em idade avançada, grande risco de complicações no metabolismo hepático de drogas.

De modo geral, o envelhecimento tende a causar alguma restrição no metabolismo hepático de drogas. Entretanto, a presença de alterações não é regra e parece ser mais dependente da presença de comorbidades, disfunções orgânicas agudas (hepatite isquêmica ou secundária à sepse, entre outras) e de genética desfavorável do que do processo de envelhecimento. De toda forma, é ainda prudente ao médico considerar o idoso como de risco para ocorrência de alterações nas reações de transformação das drogas.

Eliminação renal

A eliminação representa a exclusão definitiva da droga do organismo. O rim é o órgão mais importante para a excreção dos fármacos e de seus metabólitos. Três processos independentes convergem no processo de eliminação renal: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva. As alterações decorrentes do envelhecimento possuem potencial para alterar o funcionamento renal normal.

O idoso apresenta perda de 20 a 30% da massa renal e do número de glomérulos. Com o avançar da idade, observam-se mudanças histopatológicas, como espessamento da íntima vascular renal, esclerose glomerular, além de processo inflamatório crônico e fibrose no estroma renal. A partir dos 40 anos, espera-se um declínio da taxa de filtração glomerular,

expressa pela redução de 1 mL/min de *clearance* de creatinina por ano (ainda utilizado nos dias de hoje como uma das principais ferramentas na avaliação da função renal). Entretanto, a perda da função renal não é inevitável e pode estar preservada em idosos saudáveis, aqueles que mantiveram hábitos de vida adequados, não desenvolvendo doenças crônico-degenerativas ao longo de suas vidas. Estudos mostram que algo em torno de um terço dos idosos não apresentam redução do *clearance* de creatinina. Esses estudos levantaram a questão sobre a associação de afecções como hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus* e seus efeitos nas alterações observadas na função renal de idosos, funcionando como possíveis fatores confundidores (vieses) na interpretação do processo de declínio funcional desse órgão.

Considerando as mudanças ocorridas com o avançar da idade, espera-se que haja declínio da taxa de eliminação das drogas excretadas pelo rim. Esse fenômeno é de grande importância clínica, sobretudo quando se considera que a absoluta maioria das drogas possui excreção renal e há, portanto, quando da sua redução, grande risco de que uma droga atinja níveis tóxicos. Diante desse quadro, o médico deve considerar alterações na dosagem e na posologia, sob o risco de ocorrência de reações adversas.

Para a determinação da dosagem apropriada de cada fármaco, é necessário saber se o indivíduo apresenta perda da função renal e definir o seu grau. Perdas funcionais maiores implicam reduções maiores das doses de determinado fármaco ou até mesmo sua contraindicação. Como já mencionado, o método tido como mais eficiente para avaliação da função renal é a análise do *clearance* de creatinina. A creatinina é produzida nos músculos e sua análise através dos níveis séricos isoladamente não é recomendável, uma vez que seu nível estará naturalmente reduzido no idoso, que apresenta redução progressiva da sua massa magra com o avançar da idade. Esse fato pode gerar interpretações enganosas – pequenas variações na creatinina podem significar grandes reduções na função renal dessa população. A fórmula de Cockcroft-Gault é o método mais utilizado na estimativa do *clearance* de creatinina. A equação está representada a seguir:

- $\text{Clearance de creatinina} = [140 - \text{idade}] \times \text{peso} / \text{creatinina sérica} \times 72$

Em mulheres, o resultado deve ser multiplicado por 0,85. Deve-se, entretanto, estar ciente das deficiências desse método, como superestimar a função renal, especialmente em obesos (devendo-se utilizar o peso ideal para a altura do indivíduo), e não levar em consideração a presença ou não de doença.

Outro fator a ser salientado é que determinados pacientes das UTI estarão sendo submetidos a determinadas terapias substitutivas renais (diálise peritoneal ou hemodiálise). É de fundamental importância conhecer o processo de eliminação dos medicamentos administrados sob essas condições, já que muitos deles necessitarão de doses adicionais após o término das sessões de cada modalidade.

Outras duas funções renais importantes são a secreção e absorção ao longo dos túbulos. Apesar de relativa escassez de estudos sobre o tema, aparentemente há também alterações na função secretora dos túbulos de drogas específicas. A literatura indica que a secreção tubular encontra-se diminuída em relação aos ácidos orgânicos. Por sua vez, em relação às bases orgânicas, a função encontra-se preservada, embora haja perda na capacidade de aumentar essa secreção em resposta a estímulo externo.

Em suma, o envelhecimento está normalmente associado à perda de função renal, o que coloca o paciente idoso em risco para intoxicações. Essa perda de função, no entanto, não é inevitável e parece estar mais relacionada à presença de morbididades próprias da população geriátrica do que ao envelhecimento em si. As alterações renais particulares do idoso fazem necessária uma adaptação do esquema terapêutico.

O Tabela 32.1 apresenta um resumo das alterações farmacocinéticas no idoso.

ALTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

A farmacodinâmica diz respeito ao estudo dos mecanismos de ação e dos efeitos dos fármacos. Procura relacionar a concentração sistêmica da droga com a resposta farmacológica obtida. O processo de envelhecimento pode alterar diversos mecanismos relacionados com a resposta ao medicamento. Mudanças no número e na afinidade do receptor, alterações na transdução de sinais e a perda dos mecanismos homeostáticos, próprias da idade avançada, respondem pela farmacodinâmica alterada. Visando facilitar o entendimento, optou-se por dividir as alterações de acordo com o campo de atuação dos medicamentos.

Drogas atuantes no sistema nervoso central

A sensibilidade inerente às funções do cérebro explica por que mesmo pequenas alterações podem provocar

Tabela 32.1 – Resumo das alterações farmacocinéticas no idoso

Absorção	Medicamentos de absorção passiva, a maioria sem alterações Pode haver redução da capacidade de absorção de substâncias captadas ativamente Absorção pode se tornar mais lenta Aumento da biodisponibilidade de drogas com elevado efeito de primeira passagem
Distribuição	Aumento do volume de distribuição de drogas lipossolúveis Diminuição do volume de distribuição de drogas hidrossolúveis Diminuição leve da ligação à albumina plasmática (normalmente não clinicamente relevante) Mínimo aumento da concentração sérica de α_1 -glicoproteína ácida, a qual se ligam medicamentos básicos Suposta menor eficiência da glicoproteína-P
Metabolismo hepático	Medicamentos com metabolização limitada pelo fluxo sanguíneo podem ter seu metabolismo hepático diminuído Fármacos cuja metabolização é limitada pela função de enzima não são alterados pela idade avançada Reações do tipo II (conjugação) encontram-se preservadas Idosos considerados “fragilizados” apresentam redução no metabolismo hepático de drogas
Excreção renal	Forte tendência de declínio da função renal com a idade Diminuição aparente da taxa de filtração glomerular Secreção tubular de ácidos orgânicos encontra-se diminuída Secreção tubular de bases orgânicas preservada. Ocorre perda da capacidade de adaptação em resposta a estímulo

grande repercussão em seu funcionamento normal. Sendo assim, pode-se dizer que as alterações decorrentes do envelhecimento, ainda mais que em outros sistemas, tornam-se muito evidentes no sistema nervoso central. Neurotransmissores e receptores alterados, mudanças hormonais (em especial as relacionadas aos hormônios de crescimento e sexuais), além do metabolismo da glicose alterado e diminuição da oferta de oxigênio, com declínio da função cerebrovascular, são responsáveis por essas mudanças.

Benzodiazepínicos

Essa classe de hipnóticos exerce seus efeitos por meio da ação no sistema GABA, o principal neurotransmissor inibitório. Os receptores para esse neurotransmissor são proteínas expostas na superfície de membrana, divididas em três subtipos: GABA_A, GABA_B e GABA_C. Os receptores GABA_A, por sua vez, são um grupo formado por cinco subunidades que, juntas, formam o canal de cloro, que participa da excitabilidade neural (convulsões), mudanças bruscas de humor, ansiedade e sono. O GABA_B tem sua atuação concentrada na memória, no humor e na analgesia. Já os receptores GABA_C não tiveram, até o momento, sua função bem definida.

Pacientes idosos apresentam elevada sensibilidade a benzodiazepínicos, como diazepam e midazolam. Tais mudanças foram percebidas mesmo quando não havia diferenças nas concentrações sanguíneas do fármaco entre idosos e jovens, o que indica estarem relacionadas a questões farmacodinâmicas. Atribui-se esse efeito a uma diminuição do patamar de ação do medicamento no idoso, provavelmente relacionada, entre outros fatores, à perda da resposta adaptativa ao estímulo do medicamento. Aparentemente, não há alteração na densidade ou na atuação dos receptores GABA associados a esses medicamentos. Uma questão clinicamente relevante em terapia intensiva é a chamada *síndrome da retirada* de fármacos que atuam no sistema GABA (dentre os quais os benzodiazepínicos). Sua ocorrência está atrelada, principalmente, à meia-vida do medicamento e à duração do seu uso. Quanto menor a meia-vida e maior o período de uso, maior a probabilidade do seu desenvolvimento. Essa síndrome poderá se manifestar pelos seguintes sinais e sintomas: crises convulsivas (devido à diminuição do limiar convulsivo, com a interrupção abrupta do medicamento), aumento da temperatura corporal, aumento dos níveis pressóricos, aumento da frequência cardíaca e respiratória, oscilação do nível de consciência ou até mesmo franco *delirium*, tremores, aumento dos reflexos, desorientação e comportamento psicótico, incluindo alucinações. Trabalhos

atuais vêm demonstrando o impacto do *delirium* em pacientes críticos. Estes apontam sua relação com maior tempo de ventilação mecânica e de permanência na UTI, maior mortalidade em seis meses e maior custo. Sua origem é multifatorial e de difícil determinação, porém a idade avançada e a polifarmácia são alguns dos mais prevalentes. Esse fenômeno apresenta características especiais nos pacientes mais idosos. Tanto é mais comum nestes como, provavelmente, tem maior impacto negativo sobre eles.

Benzodiazepínicos metabolizados primariamente via conjugação (lorazepam e oxazepam) são eliminados preferencialmente pelos rins e são menos dependentes da função hepática. Esses medicamentos têm menor interação pela via do citocromo P450 e são a escolha mais adequada para pacientes ingerindo múltiplos fármacos e aqueles com função hepática comprometida, sobretudo os alcoólatras e os idosos (ver *Interações Medicamentosas*, adiante).

Drogas utilizadas em anestesia

Agentes anestésicos, de modo geral, apresentam efeitos acentuados sobre essa população. Esse fenômeno é mais pronunciado com os opioides, para os quais as doses requeridas para sedação podem diminuir pela metade. Por outro lado, esses medicamentos tão utilizados na analgesia e na sedação de pacientes graves, quando retirados, também podem provocar a *síndrome da retirada*. Esse fenômeno se faz notar especialmente na população idosa, com tão alta sensibilidade à sua ação. O início, o pico e a duração dos sintomas e sinais variarão com a meia-vida de cada componente desse grupo (metadona com início e pico mais tardios e duração mais longa) e pela ocorrência ou não de reversão rápida do seu efeito pelos antagonistas (como naloxona). Também, medicamentos que agem como agonistas parciais (como buprenorfina) e agonista-antagonistas (como pentazocina) podem causar a síndrome da retirada. Nesse grupo, essa síndrome não tem consequências graves como as relacionadas aos benzodiazepínicos. Faz-se notar pelas seguintes manifestações: euforia, sonolência, rinorreia, lacrimejamento, mialgias e artralgias, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia.

Antidepressivos tricíclicos

Idade avançada está relacionada ao decréscimo no número de neurônios colinérgicos e à função da acetilcolinesterase aumentada. A população de idade avançada é mais suscetível aos efeitos dos antidepressivos tricíclicos. Cuidado especial nessa população são os riscos de prolongamento do intervalo QT e, também, de bradiarritmia,

principalmente quando associados ao uso de betabloqueadores. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, por não apresentarem efeitos anticolinérgicos, devem ser escolhidos. Outra situação comumente associada à sensibilidade dos idosos a representantes desse grupo (antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina) é a ocorrência da *síndrome serotoninérgica*, a qual pode apresentar um espectro de situações bem mais graves, com aumentada morbimortalidade. A serotonina desempenha diversas ações. No sistema nervoso central, ela modula a atenção, o comportamento e a termorregulação. No sistema nervoso periférico, é produzida pelas células enterocromafins e está relacionada com o controle da motilidade gastrointestinal, vasoconstrição, contração uterina e broncoconstrição, sendo também encontrada nas plaquetas, onde promove a sua agregação. O quadro clínico dessa síndrome consiste em agitação, delírio e desorientação. Como manifestações autonômicas, ocorrem sudorese, taquicardia, hipertensão arterial, vômitos, diarreia e hipertermia. A hiperatividade neuromuscular se mostra por rigidez, hiper-reflexia, tremores, sinal de Babinski e *clonus*. O diagnóstico diferencial nas UTI é realizado com a *síndrome neuroléptica maligna* (a qual se desenvolve dias ou semanas após a exposição ao fármaco, ao passo que a serotoninérgica surge nas primeiras 24h dessa exposição).

Drogas que atuam no sistema cardiovascular

As mudanças associadas ao envelhecimento também repercutem na farmacodinâmica das drogas de atuação cardiovascular. Alterações no funcionamento dos receptores, perda da capacidade adaptativa do organismo e presença de comorbidades, como hipertensão e diabetes, e de elevada interação medicamentosa, contribuem para esse fenômeno.

O envelhecimento afeta o sistema cardiovascular em duas frentes. Primeiramente, à medida que a população envelhece, tornam-se mais prevalentes as doenças crônico-degenerativas, dentre as quais figuram, principalmente, as doenças cardiovasculares. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, estas são as principais causas de óbito, democraticamente afetando tanto os países ricos quanto os menos favorecidos. Esses indivíduos não só serão mais propensos à doença coronariana como também terão mais chances de ter uma doença mais grave, com padrão multivascular ou com envolvimento do tronco de coronária esquerda. Mais de 80% das mortes atribuídas à doença cardiovascular ocorrerão em pessoas com mais de 65 anos e mais de 60%, em pessoas com mais de 75 anos.

O segundo ponto diz respeito ao declínio fisiológico da função cardiovascular com a idade. Variáveis como fração de ejeção, débito cardíaco e frequência cardíaca, bem como a resposta ao estímulo simpático, diminuirão com o envelhecimento. Então, situações que exijam aumento do débito cardíaco estarão na dependência maior da pré-carga. Observam-se alterações significativas quanto à ação do sistema β -adrenérgico por meio de diminuição no número (densidade) de receptores, acoplamento com proteína G alterado, alteração na transdução do sinal mediada pela proteína G. Haverá diminuição da vasorreatividade aos estímulos α -adrenérgicos. Além disso, o conteúdo de receptores dopaminérgicos e transportadores dopaminérgicos diminui e, assim, a resposta contrátil cardíaca à estimulação dopaminérgica estará atenuada com o envelhecimento. Tais fatos chamam atenção para uma provável menor eficácia dos fármacos atuantes nesses sistemas, como as aminas vasoativas (norepinefrina, epinefrina, dopamina e dobutamina), além da possibilidade de surgimento mais precoce do fenômeno de tolerância (como para o uso prolongado de dobutamina).

Inibidores de conversão da angiotensina

Essa classe vem sendo muito estudada em várias frentes e é vinculada a reconhecidos benefícios na área da Cardiologia, com redução de morbimortalidade em ampla faixa de afecções (hipertensão arterial, coronariopatias e insuficiência cardíaca congestiva). Nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, não se tem informações da sua eficácia na população geriátrica, já que nos estudos de fase 3 (aqueles realizados em humanos) não se contemplou essa faixa etária.

Com o envelhecimento, há aumento da relação do colágeno tipo I para III e aumento da produção de fibroblastos, acarretando mudanças na constituição celular do coração e dos vasos, processo mediado, dentre outros, pela angiotensina e pela aldosterona. Assim, haverá tendência à diminuição do número de células (miócitos, células especializadas na função de marca-passo e do sistema de condução), aumentando a suscetibilidade para a ocorrência de arritmias cardíacas (taqui e bradiarritmias). Cuidado especial deve ser devotado à possível presença de estenose significativa de artérias renais envolvidas pelo processo aterosclerótico nessa população, aumentando o risco de deterioração da função renal e, consequentemente, hipercalemia quando esses medicamentos são utilizados (estenose grave bilateral ou em rim único).

A literatura indica que não há relação entre idade avançada e deterioração do efeito dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Maior tendência à

ocorrência de enxaquecas em idosos foi a única diferença encontrada.

Bloqueadores de canais de cálcio

Medicamentos empregados para o controle da pressão arterial e com antiarrítmicos.

Em relação à família das di-hidropiridinas, os idosos apresentam maior sensibilidade ao medicamento, aumentando o risco de hipotensão postural. Entretanto, esse efeito sensibilizador é transitório e desaparece por volta de três meses de uso. Uma diminuição da capacidade de ação dos barorreceptores responde por esse fenômeno. No tocante às não di-hidropiridinas, observa-se maior queda de pressão e bradicardia com o uso de verapamil em idosos e, em menor grau, com o uso de diltiazem. O prolongamento do intervalo PR é efeito bem reconhecido desses medicamentos, bem como depressão da função ventricular sistólica (novamente com efeito mais pronunciado com o verapamil em relação ao diltiazem). Assim, é necessário cuidado especial para se evitar, nessa população, associação desses bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos com betabloqueadores e alguns antiarrítmicos (grupos IC e III da classificação de Vaughan).

É preciso cuidado especial na sua utilização imediatamente após infarto agudo do miocárdio (dados anteriores mostraram possível aumento de mortalidade com o uso de nifedipino). Esse fato não é observado com uso dos componentes não di-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem), que mostraram tendência de benefício em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.

Outro dado que chama atenção na literatura é a relação do uso dessa classe de curta ação (nifedipino, diltiazem e verapamil) com maior mortalidade, hemorragia gastrointestinal e incidência de câncer na população idosa – embora os estudos apresentem falhas metodológicas e sejam observacionais, não havendo confirmação em estudos prospectivos. Essa associação não foi observada com outros componentes que apresentavam longa ação (anlodipino e felodipino).

Bloqueadores β -adrenérgicos

Essa classe tem seus benefícios bem definidos na insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial e insuficiência coronária, trazendo grande impacto na evolução dos seus portadores. Especificamente em relação à insuficiência cardíaca, como ocorre com os IECA, não existem estudos direcionados para o emprego dessas classes na população geriátrica. Desta forma, como seus efeitos são

desconhecidos nesse grupo de pacientes, cuidado especial deverá ser dedicado à individualização de cada caso, principalmente no que tange aos objetivos a serem alcançados e à velocidade com estes serão perseguidos.

Alterações na função dos receptores β -adrenérgicos estão entre as mais evidentes e relevantes modificações da fisiologia normal a serem consideradas na terapia medicamentosa do idoso. Estão associadas à resposta diminuída dos barorreceptores, quedas súbitas na pressão arterial, hipotensão ortostática e menor resposta aos β -antagonistas.

Atenção também deverá ser dada para as mudanças no sistema excito-condutor propiciadas pelo processo de envelhecimento. Esses pacientes são mais propensos aos bloqueios sinoatriais e da condução atrioventricular, fato que poderá ser agravado pelo uso dessa classe de medicamentos e, principalmente, com sua associação a drogas com capacidade de potencializar tal fenômeno eletrofisiológico.

Pelas expressivas alterações farmacodinâmicas dos β -bloqueadores, é necessário que o médico considere a eficácia terapêutica antes de prescrever esses medicamentos. Um exemplo é a bem documentada menor eficácia dos β -bloqueadores na regulação da pressão arterial em idosos.

Bloqueadores α -adrenérgicos

Embora os estudos a respeito careçam da consistência observada em relação aos betabloqueadores e tenham sido observados resultados contraditórios, os consensos das sociedades de Cardiologia atualmente consideram que não há alteração na resposta dos bloqueadores α -adrenérgicos na idade avançada. Porém, estudos atuais vêm questionando tal fato. Em análise valendo-se de bloqueador α -adrenérgico de elevada potência, encontrou-se diferença na sensibilidade entre o grupo de idosos e de jovens, o que alude à possibilidade de haver diferenças quando se trata de doses terapêuticas elevadas ou medicamentos de maior potência.

Outra teoria afirma que há prejuízo na função dos receptores α -adrenérgicos. Entretanto, esta seria mascarada por uma perda superior nos mecanismos balanceadores do sistema parassimpático, fenômeno corroborado por um bem documentado decréscimo do número de receptores e da atividade dos receptores muscarínicos.

Anticoagulantes

O envelhecimento propicia mudanças no sistema cardiovascular, como citado anteriormente, acarretando prejuízo nas funções de contração e relaxamento e na atividade eletrofisiológica. O idoso estará em maior risco de desenvolver, por exemplo, fibrilação atrial. Essa arritmia, por

sua vez, possibilitará a ocorrência de fenômenos embólicos como acidentes vasculares encefálicos, fato comprovado em estudo observacional com mais de 27 mil pacientes de ambos os sexos, que mostrou risco de embolização em pacientes portadores de fibrilação atrial em relação ao fator idade:

- 50 a 59 anos: RR 1,3.
- 60 a 69 anos: RR 2,2.
- 70 a 79 anos: RR 4,2.
- 80 a 89 anos: RR 5,1.

Por conta das consequências catastróficas geradas pelo fenômeno embólico vinculado a essa arritmia, foram desenvolvidos escores para estimar essa possibilidade. O mais utilizado é o CHADS 2, com um ponto sendo atribuído a cada variável (com exceção da variável S, para a qual se atribuem dois pontos):

- C: insuficiência cardíaca.
- H: hipertensão arterial.
- A: idade ≥ 75 anos.
- D: *diabetes mellitus*.
- S: passado de acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório ou tromboembolia pulmonar.

A ausência de todas essas variáveis impõe risco de fenômeno embólico de 0,49 evento/100 pacientes/ano. O escore máximo (6 pontos) apresenta risco de 6,88 eventos/100 pacientes/ano.

Do ponto de vista do efeito da senescência, observam-se mudanças nos fatores que atuam no processo de coagulação. Há aumento do nível sérico de fibrinogênio, dos fatores procoagulantes com os fatores V, VIII e IX e diminuição dos fatores anticoagulantes. O nível de fosfolípidos plaquetários encontra-se mais alto. Há, também, diminuição da atividade fibrinolítica endógena, com aumento do inibidor do fator ativador do plasminogênio tecidual.

Assim, essa população estará mais propensa à formação de trombos (tríade de Virchow: lesão ou disfunção endotelial, alterações do fluxo sanguíneo e estados de hipercoagulabilidade). Todos estes fatores direcionam para a necessidade de anticoagulação desses indivíduos quando em risco ou quando já acometidos pelos fenômenos trombóticos ou tromboembólicos.

Por outro lado, observa-se no idoso maior ocorrência de sangramentos associados à terapia com varfarina, com consequências trágicas. Possivelmente, tal observação não encontre explicação em somente um mecanismo predisponente, mas sim seja multifatorial, pois esses indivíduos

têm alta incidência de hipertensão arterial, degeneração amiloide dos vasos cerebrais, maior propensão a quedas, entre outros.

Diuréticos

Diuréticos são drogas de uso rotineiro em idosos, seja no tratamento da hipertensão arterial ou da insuficiência cardíaca congestiva. Desta forma, alterações no efeito dessas drogas possuem importante relevância clínica.

A literatura indica haver um decréscimo da resposta diurética e natriurética na população geriátrica. Quatro mecanismos foram sugeridos para explicar tal fenômeno:

- Diminuição da concentração de albumina, relacionada à idade, inibindo o transporte da droga até o seu local de ação.
- Alteração da sensibilidade à ação da droga.
- Alteração da resposta fisiológica a essas drogas.
- Diminuição da taxa de filtração glomerular esperada com o envelhecimento.

Aparentemente, a diminuição da taxa de filtração glomerular possui maior influência na queda da resposta aos diuréticos. Associação entre taxa de filtração glomerular e perda do efeito desses medicamentos foi encontrada tanto em idosos quanto em jovens com função renal prejudicada, o que reforça a importância desse mecanismo.

Uma ação que deve ser salientada sobre esses fármacos é a capacidade de eliminar ou reter eletrólitos. Os tiazídicos, ao propiciarem diminuição da calciúria, poderiam auxiliar na preservação da densidade mineral óssea. Ação oposta exercem os diuréticos de alça. Todos os diuréticos propiciam natriurese e perda renal de potássio e magnésio, em graus variáveis. Assim, atenção especial deverá ser dada para a maior propensão a arritmias cardíacas no idoso.

Aqui, novamente, salienta-se a maior suscetibilidade desses pacientes à hipotensão postural (como citado para outros fármacos), devido ao menor volume circulante efetivo e à menor capacidade adaptativa dos centros vasomotores presentes nessa população. Assim, deve-se ter cautela para evitar suas repercussões (quedas e traumatismos, entre outras). Outro fator relevante é o risco de progressiva elevação de escórias nitrogenadas, desencadeada pelo emprego principalmente de diuréticos de alça em doses elevadas (tratamento da insuficiência cardíaca), já que os rins desses pacientes têm grande redução na sua capacidade de concentração e diluição da urina. Salienta-se que essa classe terapêutica tem sua função primordial no tratamento dos sintomas congestivos, mas não apre-

senta impacto na redução de mortalidade, independentemente da faixa etária.

Por outro lado, os tiazídicos mostraram-se extremamente eficazes quando empregados no tratamento da hipertensão arterial, reduzindo o risco de acidente vascular encefálico entre 25 e 57%, doença arterial coronária entre 6 e 33% e evolução para insuficiência cardíaca entre 22 e 68%.

Anti-inflamatórios não esteroidais

Em vista da prevalência aumentada de doenças osteoarticulares nessa faixa etária (como osteoartrite e osteoartrose), esses pacientes utilizam essa classe medicamentosa com grande frequência. Dados do governo americano mostram que, em média, 17 milhões de americanos utilizam esses medicamentos diariamente, o que faz desta classe uma das mais utilizadas pelo mundo. Seus mecanismos de ação interferem na produção de prostanoídes derivados do ácido araquidônico (diminuindo a proteção da mucosa gastrointestinal à ação ácido-péptica direta), no tônus vascular (vasoconstrição) brônquico (broncoespasmo), na função tubular renal, entre outros. Assim, em virtude da ampla faixa de efeitos colaterais que possuem (hemorragia digestiva, insuficiência renal aguda, elevação dos valores da pressão arterial, hipercalcemia, hiponatremia, edema, descompensação da insuficiência cardíaca, possível aumento do risco coronário, neutropenia, ação antiplaquetária e hepatotoxicidade doença-específica), os pacientes em seu uso devem ser vigiados de perto.

Cerca de 3 a 4% dos pacientes idosos tratados com anti-inflamatórios não esteroidais apresentam sangramento intestinal, número bem superior ao 1% observado em pacientes jovens. Por conta do maior risco, a prescrição desses medicamentos em idosos deve ser bem indicada. A Sociedade Americana de Geriatria endossa o uso, quando estritamente necessário, de inibidores COX-2 seletivos, os quais aparentemente provocam menos sangramentos. Fatores de risco para toxicidade gástrica desses fármacos são idade maior que 65 anos, uso concomitante com anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, hemorragia digestiva prévia, úlcera péptica ativa e uso concomitante com glicocorticoides.

Quimioterápicos

Perda da resposta adaptativa e reserva hematopoiética diminuída tornam o paciente idoso de risco para a ocorrência de toxicidade hematológica associada ao uso de quimioterápicos (pancitopenia e suas consequências).

Tal fenômeno deve ser considerado quando da indicação dessa linha terapêutica em pacientes de idade avançada e que possuam baixa expectativa de vida.

REAÇÃO ADVERSA ÀS DROGAS

A OMS define reação adversa a medicamentos como “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade”. Dessa maneira, não se consideram reações adversas a medicamentos os efeitos adversos que aparecem depois de doses maiores que as habituais (acidentais ou intencionais).

Estima-se prevalência duas vezes maior de reações adversas em pacientes idosos se comparados à população jovem. Os idosos constituem 50% das pessoas que utilizam múltiplos medicamentos. Em uma pesquisa, constatou-se que 79,7% dos idosos consumiram medicamentos prescritos nos últimos 30 dias. Para cada dólar gasto com uma medicação, gasta-se US\$ 1,33 para o tratamento da morbidade e mortalidade relacionado ao uso das drogas.

Aproximadamente 95% das reações adversas são previsíveis e 28% delas são preveníveis. Nos anos 2000, nos EUA, os medicamentos foram a causa de 106 mil mortes e custaram US\$ 86 bilhões para o sistema de saúde.

As principais causas são as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas já descritas, polifarmácia, prescrições feitas por diferentes profissionais, uso inadequado da medicação e prescrição de medicamentos que possuem menor margem de segurança. Outro estudo encontrou relação entre o número de medicações consumidas pelo paciente, a dose das medicações e a ocorrência de eventos adversos. A polifarmácia tem sido considerada, em vários estudos, o principal fator relacionado com a reação adversa a drogas. Outro fator é a idade, que promove as alterações fisiológicas já descritas e também contribui com esse evento. Na verdade, esses dois fatores se confundem e, muitas vezes, torna-se difícil dissociá-los nos estudos.

Isso faz com que até 30% das admissões hospitalares nessa faixa etária estejam relacionadas a reações adversas de fármacos. O evento adverso que mais leva à hospitalização, segundo um estudo brasileiro, é a intoxicação digitalica. De acordo com esse mesmo estudo, a hipocalcemia induzida por diuréticos é a reação adversa mais prevalente durante a internação. O medicamento mais prescrito foi captopril, que ocasionou reações adversas em 18,1% dos pacientes que o receberam.

Além da maior prevalência de reações adversas na população geriátrica, esse grupo também apresenta maior gravidade nessas reações, o que deve ser motivo de preocupação para o médico intensivista. Dessa maneira, faz-se necessária a avaliação clínica desses pacientes com maior frequência e cuidado para identificar precocemente possíveis alterações que indiquem alterações hemodinâmicas induzidas por fármacos.

O critério de Beer foi criado com o objetivo de identificar drogas inapropriadas em idosos nos quais o risco superaria o benefício do uso. A lista original teve diversas atualizações e adaptações por outros autores para se adequar às alterações na farmacopeia existente e para tentar corrigir lacunas da publicação original. O critério de Beer foi considerado, por muitos anos, o padrão ouro para a avaliação de prescrições inapropriadas na população geriátrica. Contudo, existem algumas limitações para o seu uso: ele não dá atenção para o papel do paciente no tratamento (como a não adesão ao tratamento pelo paciente), não valoriza alguns aspectos do processo de tratamento (por exemplo, uma droga pode ser benéfica para uma determinada alteração e inapropriada para outra) ou a variação de suscetibilidade dos diversos indivíduos à ocorrência de efeitos adversos aos fármacos. Dessa maneira, surgiram alguns instrumentos que buscam substituir o critério de Beer e reduzir o número de erros na prescrição de medicamentos. É preciso enfatizar que nenhum desses instrumentos é capaz de substituir a avaliação clínica e a revisão sistemática dos medicamentos pelo médico. Eles devem ser ferramentas para auxiliar o profissional na tomada de decisões.

Todas as drogas presentes no critério de Beer podem ser substituídas antes do início do tratamento, uma vez que existem outros fármacos mais seguros e com a mesma eficácia.

Como uma tentativa de reduzir os erros de prescrição, o que diminuiria a ocorrência de reações adversas, surgiram trabalhos que buscavam orientar os médicos de forma didática, indicando quais passos deveriam ser seguidos. As etapas que orientam uma prescrição correta em geriatria e que devem ser norteadas pelos clínicos são:

- Conhecimento baseado em evidências da eficácia do medicamento a ser prescrito no grupo de idosos.
- Determinar a probabilidade de eventos adversos desse medicamento na idoso.
- Discutir o risco/benefício do uso de tal fármaco com o paciente.
- Decidir a dose a ser usada levando em consideração as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias da idade.
- Monitorar o paciente de maneira muito cuidadosa.

Outros métodos encontrados em um estudo que ajudam a reduzir a ocorrência de prescrições inapropriadas incluem:

- Usar o critério de Beer.
- Pedir a revisão da prescrição por farmacêuticos capacitados.
- Educação do paciente sobre os riscos da polifarmácia e o benefício da adesão ao tratamento.
- Uso de programas de computadores que alertem sobre prescrições inadequadas.
- Revisão sistemática da prescrição do paciente pelo médico.

Algumas medidas não farmacológicas, como fisioterapia e incentivo à prática de exercícios, podem reduzir o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. A inserção do paciente em atividades comunitárias pode reduzir sintomas de depressão e diminuir o uso de antidepressivos. De maneira geral, mudanças no estilo de vida são benéficas, pois aumentam a autoestima e mantêm o paciente em constante atividade física e cognitiva.

POLIFARMÁCIA

Define-se polifarmácia como o uso de cinco ou mais medicamentos, o que ocorre em 20 a 40% dos idosos. A polifarmácia tem sido associada com piores prognósticos para um determinado paciente.

Os fatores de risco para polifarmácia incluem idade avançada, comorbidades, hospitalizações recentes, sexo feminino, depressão, quantidade de médicos por quem o paciente é tratado e características do médico.

Outro fator relevante para a polifarmácia é o uso exagerado de métodos alternativos de tratamento por idosos. Estudo conduzido na Austrália encontrou que 37% das pessoas com mais de 65 anos usavam algum tratamento alternativo ao preconizado pelo médico. Além disso, a prática não intencional de prescrever medicamento para combater o efeito adverso de outras drogas está associada, de maneira isolada, a maior incidência de polifarmácia. Esse fenômeno é chamado de *cascata de prescrição*.

Os danos ocasionados pela polifarmácia incluem aumento do risco de reações adversas às drogas, interações medicamentosas, aumento do custo do tratamento e erros na adesão do paciente à terapia. A prevalência de eventos adversos às drogas aumenta com o número de medicamentos prescritos. O risco para reações adversas em um estudo que avaliou pacientes que recebiam 1 a 5 medicações foi de 18,6%; para aqueles que usavam mais de 6 drogas, essa taxa foi de 81,4%.

O risco de quedas aumenta com o uso de quatro ou mais medicações. Entretanto, essa associação não está muito bem estabelecida em virtude da ocorrência de fatores confundidores (vieses), como a presença de mais comorbidades em pacientes que utilizam mais drogas.

É importante destacar que o uso de polifarmácia é positivo em algumas afecções específicas, em que a escolha dos medicamentos de maneira criteriosa pode resultar em melhor prognóstico para o paciente. É o caso de pacientes com *diabetes mellitus* em que se registrou queda da mortalidade com associação de diversas drogas.

A retirada de drogas deve ser sempre considerada, mas não existem muitos trabalhos que sustentam essa ação. Ela deve ser muito cautelosa para não causar danos em decorrência de desequilíbrio pela retirada do fármaco. Também se deve evitar a ocorrência de efeitos causados pela falta do medicamento, como ocorre com a retirada abrupta de benzodiazepínicos e anticonvulsivantes. Um estudo randomizado avaliou dois grupos de pacientes, um dos quais teve sua prescrição revista por uma equipe especializada (geriatra, enfermeiro e farmacêutico). No grupo que sofre intervenção, houve redução, em média, de 1,5 medicamento por paciente; no grupo de controle, essa redução foi de 0,04 ($p = 0,01$).

AJUSTE NA DOSAGEM

A prescrição de fármacos em geriatria carece de embasamento, pois os ensaios clínicos se restringem a amostras mais jovens da população. Tradicionalmente, propõe-se que as dosagens de drogas devem ser reduzidas nos idosos para compensar as alterações na farmacocinética relacionadas com a idade.

A equação de Cockcroft-Gault (citada anteriormente) é bastante utilizada para determinar o *clearance* de creatinina no paciente idoso com o objetivo de ajustar a dose de manutenção de drogas com depuração renal. Esse ajuste é feito, principalmente, para drogas que têm índices terapêuticos estreitos – ou seja, dose terapêutica muito próxima da dose tóxica –, como digoxina, aminoglicosídeos e lítio. Entretanto, essa equação foi desenvolvida a partir de indivíduos com doença renal e estudos indicam que, em um idoso saudável, a função renal é mantida em boa proporção, conforme indicado na Figura 32.1 (apesar da queda fisiológica progressiva da taxa de filtração glomerular a partir dos 40 anos). Além disso, para aumentar sua acurácia, deveria ser feita correção para área de superfície corporal. Outras fórmulas, como o *Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD Study)*, também não foram validadas para a população geriátrica (o estudo envolveu pacientes de 18 a 70 anos). Vale lembrar que

mesmo o *clearance* de creatinina calculado a partir da creatinina sérica e urinária sofre influência da coleta correta de urina de 24h e da secreção tubular de creatinina que ocorre com a diminuição da taxa de filtração glomerular (fato observado na população mais idosa).

De maneira geral, os estudos não têm mostrado diferenças significativas quanto à eficácia de um determinado medicamento para uso em um idoso ou adulto. Assim, o fator mais importante na escolha de uma droga está relacionado à sua segurança.

Com base nesse pensamento, muitos médicos reduzem a dose prescrita de um determinado medicamento mesmo não havendo ensaios clínicos que apoiem tal conduta. A grande discussão é se essa alteração na dosagem irá alterar o desfecho clínico do tratamento. Em tese, a redução da dosagem diminui a ocorrência de reações adversas, mas é preciso avaliar os riscos e benefícios dessa escolha em cada situação específica. Em algumas infecções, pode ser necessário o uso de doses mais altas de antibióticos de amplo espectro no idoso, em vista da imunossupressão relacionada à idade. Por isso é tão importante a monitorização clínica frequente do paciente após a instituição de um tratamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ocorre uma interação medicamentosa quando os efeitos de um fármaco são modificados pela presença de outro fármaco. As interações medicamentosas podem ser do

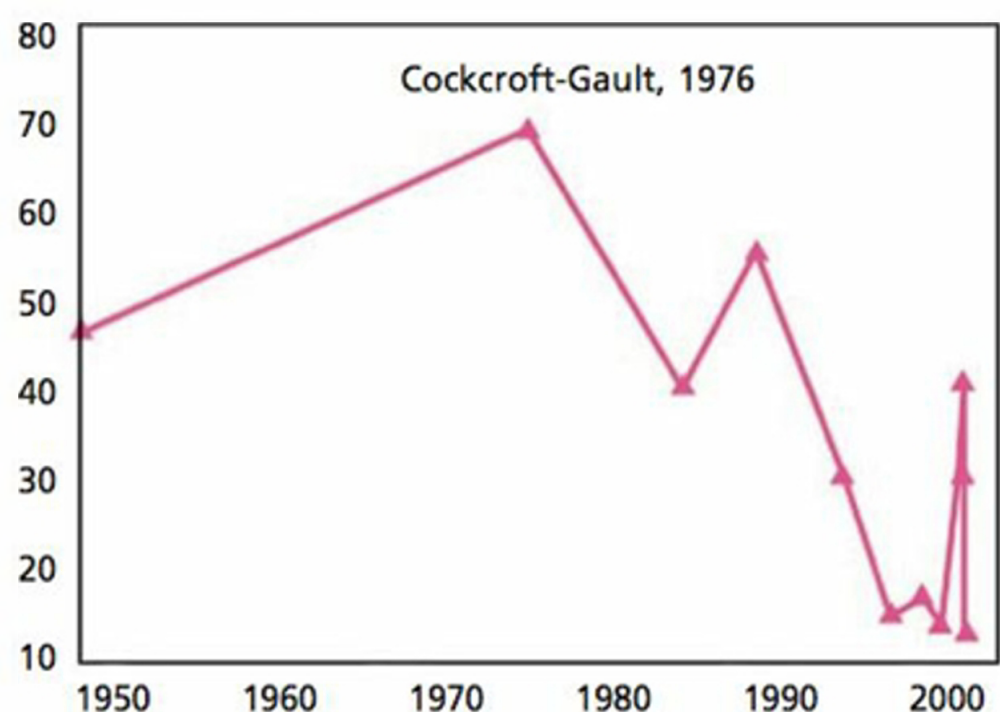


Figura 32.1 – Porcentagem de redução do *clearance* de creatinina no idoso, comparado ao jovem, de acordo com o ano do estudo. O estudo de Cockcroft-Gault encontrou a maior redução na função renal relacionada à idade. Adaptado de Le Couteur et al.²

Tabela 32.2 – Exemplos de interações medicamentosas

Resultados da interação	Fármaco-alvo	Mecanismos	Fármaco precipitante
Hemorragia	Anticoagulante oral	Farmacocinética Aumento da concentração de anticoagulantes por inibição de seu metabolismo hepático induzido por amiodarona	Amiodarona
Rabdomiólise	Sinvastatina	Farmacocinética Aumento da concentração de sinvastatina por inibição de CYP3A4 induzido por claritromicina	Claritromicina
Bradiarritmia	Digoxina	Farmacocinética Aumento da concentração de digoxina por diminuição de sua eliminação renal devido à deterioração renal induzida por diclofenaco	Diclofenaco
Hemorragia	Ácido acetilsalicílico	Farmacodinâmica Vários efeitos antiplaquetários	Clopidogrel
Hiperpotassemia	IECA	Farmacodinâmica Aumento na concentração de potássio por vários efeitos	Espironolactona
Depressão respiratória	Tramadol	Farmacodinâmica Vários efeitos depressores do sistema nervoso central	Diazepam

tipo farmacocinética ou farmacodinâmica. As farmacocinéticas são aquelas em que uma droga interfere na absorção, distribuição, metabolização ou excreção de outra droga. Os exemplos mais comuns são medicamentos metabolizados pelas diferentes isoenzimas do citocromo P450. As drogas também podem interagir em aspectos farmacodinâmicos, em que uma poderia atuar como agonista e outra como antagonista de um mesmo local, por exemplo (Tabela 32.2).

Os pacientes geriátricos são mais suscetíveis à ocorrência de interações medicamentosas. Isso se justifica pelas alterações fisiológicas típicas da idade e pelo alto número de medicamentos que esses pacientes costumam usar.

Estima-se uma probabilidade teórica de 50% para ocorrências de interações farmacológicas em pacientes idosos que utilizam cinco medicamentos. Essa chance é de aproximadamente 100% quando o paciente utiliza sete medicamentos. Um estudo encontrou que em até 30% de pacientes hospitalizados e 70% de pacientes em nível ambulatorial ocorrem interações medicamentosas e que essas são responsáveis por muitas admissões hospitalares.

Entretanto, é importante frisar que as interações droga-droga mais importantes ocorrem independentemente da idade do paciente. Já foram identificadas interações com o uso simultâneo de medicamentos cardioativos, diuréticos,

antidepressivos e antipsicóticos. O metabolismo de uma droga pode ser inibido pelo uso de outro fármaco inibitório ou pela própria competição entre as drogas por enzimas para a sua depuração. Dessa maneira, conclui-se facilmente por que a polifarmácia aumenta esse risco.

Para prevenir a ocorrência de interações farmacológicas indesejadas, deve-se seguir alguns princípios:

- Ter precaução especial com fármacos com estreita margem terapêutica.
- É necessário conhecer os fármacos que são indutores de enzimas importantes por estarem envolvidos na metabolização de muitos outros medicamentos.
- Conhecer os mecanismos de ação do fármaco prescrito.
- Utilizar-se de ferramentas de software existentes que alertam sobre a possível existência de interações medicamentosas na prescrição realizada.

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. *Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o período de 1980-2050*. Revisão de 2008. Rio de Janeiro. 2008. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: 21 fev. 2011.

2. LE COUTEUR, D. et al. Prescribing in older people. *Aust. Fam. Physician*, v. 33, n. 10, p. 777-781, 2004.

LEITURA COMPLEMENTAR

- ANTMAN, E. M. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, v. 284, n. 7, p. 835-842, 2000.
- BOWIE, M. W.; SLATTUM, P. W. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, v. 5, p. 263-303, 2007.
- CHOLVI, C. P.; BOLÓS, M. A. Interacciones farmacológicas en geriatria. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*, v. 43, n. 4, p. 261-263, 2008.
- CUSACK, B. J. Pharmacokinetics in older persons. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, v. 2, p. 274-302, 2004.
- DUNKLEY, E. J. et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*, v. 96, n. 9, p. 635-642, 2003.
- ELDESOKY, E. S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am. J. Ther.*, v. 14, p. 488-498, 2007.
- FERREIRA, M. B. C. Prescrição de medicamentos em geriatria. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- FLAVOLÁ, D.; ONDER, G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, v. 67, n. 6, p. 641-645, 2009.
- FROST, L. et al. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am. J. Med.*, v. 108, n. 1, p. 36-40, 2000.
- GAGE, B. F. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, v. 285, n. 22, p. 2864-2870, 2001.
- GOLD, J. A. A project to reduce potentially inappropriate medications and drug interactions. *Wisconsin Med. J.*, v. 108, n. 6, 2009.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2006.
- HALTER, J. B. et al. *Hazard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6. ed. New York: McGraw Hill, 2009.
- HANLON, J. T. Update on drug-related problems in the elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, v. 2, p. 201-220, 2004.
- HILMER, S. N.; McLACHLAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 21, p. 217-230, 2007.
- HO, K. M. et al. A comparison of admission and worst 24-hour acute physiology and chronic health evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Crit. Care*, v. 10, n. 1, p. R4, 2006.
- HUTCHISON, L. C.; O'BRIEN, C. E. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *J. Pharm. Pract.*, v. 20, p. 4-12, 2007.
- KLOTZ, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab. Rev.*, n. 41, p. 67-76, 2009.
- KONDRUP, J. et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin. Nutr.*, v. 22, p. 321-336, 2003.
- LE COUTEUR, D. G.; KENDIG, H. Pharmaco-epistemology for the prescribing geriatrician. *Australas. J. Ageing*, v. 27, p. 3-7, 2008.
- LEE, H. B. et al. Detection and management of pre-existing cognitive impairment and associated behavioral symptoms in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.*, v. 24, n. 4, p. 723-736, 2008.
- LIM, W. S. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, v. 58, n. 5, p. 377-382, 2003.
- MANGONI, A. A.; JACKSON, S. H. D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basics principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 57, p. 6-14, 2003.
- MESSERLI, F. H. et al. Heart rate-lowering calcium antagonists in hypertensive post-myocardial infarction patients. *J. Hypertens.*, v. 19, n. 5, p. 977-982, 2001.
- MOELLER JR., R. C.; ELIOPOULOS, G. M. Principles of anti-infective therapy. In: MANDELL, G. L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. (eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- O'MAHONY, D.; GALLAGHER, P. F. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing*, v. 37, p. 138-141, 2008.
- PHAM, C. B.; DICKMAN, R. L. Minimizing adverse drug events in older patients. *Am. Fam. Physician*, v. 76, n. 12, 2007.
- RASHMI, R. S. Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 58, p. 452-469, 2004.
- SIBILLE, E. et al. Genetic inactivation of the Serotonin (1A) receptor in mice results in downregulation of major GABA (A) receptor alpha subunits, reduction of GABA (A) receptor binding, and benzodiazepine-resistant anxiety. *J. Neurosci.*, v. 20, n. 8, p. 2758-2765, 2000.
- TURNHEIM, K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontol.*, v. 38, p. 843-853, 2003.
- WEINERT, C. Epidemiology and treatment of psychiatric conditions that develop after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*, v. 11, n. 4, p. 376-380, 2005.
- ZIPES, D. P. et al. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 8. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008.

SEÇÃO

18

Infusões

Drogas Utilizadas em Terapia Intensiva

Gerson Luiz de Macedo • Luiz Fernando dos Reis Falcão

ADENOSINA

Pentose biológica de meia-vida ultracurta. Pode causar rubor, dor torácica, dispneia, apneia, broncoespasmo, torpor, bradicardia, formigamentos com duração de 1 a 2min. Pode causar curto período de bradicardia, ectopia ventricular e assistolia. Contraindicada em BAV graus II e III, uso de carbamazepina e dipiridamol. Ação diminuída com aminofilina.

- Ampola: 2mL/6mg.
- Dose inicial: 6mg, IV, podendo-se repetir 12mg, IV.
- Infusão em *bolus* muito rápida, seguida imediatamente de 10mL de SF 0,9%.

AMINOFILINA

Xantina, doses terapêuticas próximas das tóxicas. Relaxa a musculatura lisa, estimula o SNC e a musculatura cardíaca, tem pequena ação diurética. Pode causar taquicardia, arritmias, náuseas, dor abdominal, agitação, convulsões e hemorragia digestiva. É contraindicada em casos de gastrite, úlcera péptica e arritmias.

- Ampola: 10mL/240mg.
- Dose de ataque: 3 a 5mg/kg, diluído em 100mL de SF 0,9%, IV, em 30min. Pode-se repetir de 6/6h ou iniciar infusão contínua.
- Infusão contínua: 0,4 a 0,9mg/kg/h.

- Dose \times peso \times tempo (12 ou 24h) \times 10/240 = mL de aminofilina no tempo desejado.

AMIODARONA

Antiarrítmico classe III que prolonga o potencial de ação e o período refratário. Pode ocasionar hipotensão, bradicardia, BAV, fraqueza muscular, parestesias, náuseas, tonturas e disfunção hepática. Aumenta o QT, podendo causar *torsades de pointes*. Contraindicado em BAV graus II e III sem marca-passo, QT longo, choque cardiogênico ou bradicardia sinusal.

- Ampola: 3mL/150mg.
- Dose de ataque: 5mg/kg em 100mL de SF 0,9%, IV, em 30min.
- Dose de manutenção: 900 a 1.200mg/dia, diluídos em 240mL de SF 0,9%, IV, bomba infusora, 10mL/h.

ATRACÚRIO

Bloqueador neuromuscular não despolarizante. Início de ação em 2min e duração de 20 a 35min, podendo atingir 60 a 70min. Pode causar liberação histaminérgica com vasodilatação e eritema transitório, taquicardia, bradicardia, hipotensão, dispneia, broncoespasmo, laringoespasmo, alergia e anafilaxia. Potencialização com aminoglicosídeos. Reversão: atropina + neostigmina.

- Ampola: 2,5mL/25mg; 5mL/50mg = 1mL/10mg.
- Dose de ataque: 0,4 a 0,5mg/kg, IV.
- Dose de manutenção: 0,08 a 0,1mg/kg/dose IV a cada 20 a 45min ou 5 a 10µg/kg/min, IV.
- Solução com 4 ampolas de 2,5mL/25mg = 10mL/100mg + 90ml de SF 0,9% = 100mL/100mg = 1mL/1.000µg.

ATROPINA

Bloqueador colinérgico. Pode causar midríase, boca seca, sede, dificuldade de urinar, rubor, constipação, confusão, alucinações e arritmias. Contraindicado em glaucoma, miastenia, uropatia obstrutiva e doença obstrutiva gastrointestinal.

- Ampola: 1mL/0,25mg; 1mL/0,5mg; 1mL/1mg.

BICARBONATO DE SÓDIO

Pode causar hipernatremia, hipocalcemia, redução do cálcio ionizado, hipopotassemia, hiperosmolaridade, desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a direita, piorando a oxigenação tecidual.

- Ampola: 10mL/8,4%; 20mL/8,4%.
- Frasco: 250mL/8,4%; 250mL/3%; 250mL/7,5%; 250mL/10%.
- 8,4% – 1mL = 1mEq = 84mg. 1g = 11,9mEq.
- Cálculo para reposição com 8,4%: $(\text{Peso} \times \text{BE} \times 0,3)/3 = \text{bicarbonato IV (mL)}$.

CLORETO DE POTÁSSIO

- Ampola: 10mL.
- 10% – 1mL = 1g de KCl = 1,34mEq.
- Velocidade máxima de infusão de 10 a 20mEq/h: 15mL/h de KCl 10%.
- Concentração periférica máxima de 40mEq/L: 15mL KCl 10%/SF 0,9% de 500mL.
- Concentração central máxima de 60mEq/L = 20mL KCl 10%/SF 0,9% 500mL.

CLORETO DE SÓDIO

- Ampola: 10mL.
- 10% – 1mL = 1g de NaCl. 1mL = 1,7mEq.
- 20% – 1mL = 2g de NaCl. 1mL = 3,42 mEq.

DOBUTAMINA

Catecolamina sintética com ação inotrópica sobre receptores β_1 miocárdicos e pouca ação em β_2 periféricos. Pode causar cefaleia, vômitos, flebite, taquicardia, arritmias, hipertensão, dispneia, piora da angina e tremores nas pernas. Contraindicada na estenose subaórtica hipertrófica.

- Ampola: 20mL/250mg.
- Dose: 2,5 a 20µg/kg/min.
- Solução 1:1 – 1 ampola + 230mL de SF 0,9%.
 - 250mL = 250mg – 1mL = 1mg.
 - Dose \times peso \times 60/1.000 = mL/h, IV.
- Solução 1:2 – 2 ampolas + 210mL de SF 0,9%.
 - 250mL = 500mg – 1mL = 2mg.
 - Dose \times peso \times 60/2.000 = mL/h, IV.

DOPAMINA

Catecolamina endógena precursora imediata da norepinefrina. Pode causar taquicardia, arritmias, midríase, vômitos, hipertensão, hipóxia por aumento do *shunt* intrapulmonar, aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar, piora da isquemia das extremidades e viscerais.

- Ampola: 10mL/50mg.
- Dose dopaminérgica: 1 a 3µg/kg/min.
- Dose β (inotrópica): 5 a 10µg/kg/min.
- Dose α (inotrópica e vasopressora): > 10µg/kg/min.
- Solução 1:1 – 5 ampolas + 200mL de SF 0,9%.
 - 250mL = 250mg – 1mL = 1mg.
 - Peso \times dose \times 60/1.000 = mL/h, IV.
- Solução 1:2 – 10 ampolas + 150mL de SF 0,9%.
 - 250mL = 500mg – 1mL = 2mg.
 - Peso \times dose \times 60/2.000 = mL/h, IV.

DEXAMETASONA

Não infundir junto com diazepam, fenobarbital e vancomicina.

- Ampola: 2,5mL/10mg = 1mL/4mg; 1mL/2mg.
- Dose de ataque: 10mg, IV.
- Dose de manutenção: 4mg, IV, de 6/6h.

DEXMEDETOMIDINA (CLORIDRATO)

Usado para sedação sem depressão respiratória. Seu início de ação dá-se em 6min. Sua meia-vida de eliminação é de 2h.

- Nome comercial: Precedex.
- Ampola de 2mL com 100µg/mL.
- Preparo da infusão (4µg/mL): 1 ampola de Precedex (2mL) + 48mL SF 0,9%.
- Infusão inicial: 1µg/kg em 10 a 20min.
- Dose de manutenção: 0,2 a 0,7µg/kg/h.

EPINEFRINA

Pode provocar tremores, taquicardia, hipertensão e arritmias. Doses muito altas podem causar isquemias.

- Ampola: 1mL/1mg.
- Doses:
 - Anafilaxia: 0,5mg, IM, em até 3 doses de 5/5min.
 - Choque anafilático: 0,25mg, IV, de 5/5min, até 3 doses.
 - Parada cardiorrespiratória: 1mg, IV/IO, a cada 2 a 3min.
 - Para crianças: diluir uma ampola em 9mL de SF 0,9% (10mL/1mg = 10mL/1.000µg = 1mL/100µg). Dose de 0,01mg/kg ou 0,1mL/kg, IV, a cada 3 a 5min. Pode-se usar 0,1mg/kg via endotraqueal.

ESTREPTOQUINASE

- Frasco: 1.500.000UI.
- IAM: diluir um frasco para 100mL de soro e infundir 100mL/h, IV.
- TEP: diluir um frasco em 12mL. Infundir 2mL (250.000UI), em *bolus*, IV. Diluir os 10mL restantes (1.250.000UI) com 240mL de soro.
 - 250mL/1.250.000UI = 1mL/5.000UI. Deve-se infundir 100.000UI/h = 20mL/h. Essa solução irá durar cerca de 13h.
 - Para continuar a infusão contínua, deve-se diluir um novo frasco com 1.500.000UI em 10mL de soro e acrescentar 240mL de soro. 250mL /1.500.000UI = 1mL/6.000UI = 17mL/h.

FENITOÍNA

Anticonvulsivante. Pode provocar hipotensão, choque por infusão rápida, depressão do SNC e arritmias.

- Ampola: 5mL/5% = 1mL/50mg.
- Dose de ataque: 15 a 18mg/kg, diluído em 100mL de SF 0,9%; infundir IV em 30min.
- Velocidade máxima de infusão: 1mg/kg/min.
- Dose de manutenção: 100mg (2mL), IV, de 8/8h.

FENOBARBITAL

Anticonvulsivante. Pode causar depressão respiratória, sonolência, vertigem, ataxia, hiperatividade, distúrbio do sono, *rash*, vômito, deficiência de olfato, hipocalcemia, osteoporose, dor articular, cefaleia, síndrome de Stevens-Johnson. Por via intravenosa, pode causar hipotensão. É contraindicado em casos de porfiria e insuficiência hepática e renal graves. Não infundir com ampicilina, bicarbonato, ranitidina, complexo B, hidrocortisona, insulina e vancomicina.

- Ampola IV: 2mL/200mg.
- Ampola IM: 1mL/200mg; 2mL/200mg.
- Não usar a ampola IM como IV.
- Dose de ataque: 15mg/kg, IV ou IM; após 12h, 5mg/kg, IV ou IM.
- Dose de manutenção: 2mg/kg/dia, IM, em 1 ou 2 doses diárias.

FENTANILA

Opioide. Pode causar broncoespasmo, hipersecreção brônquica, confusão, agitação, rigidez torácica e bradicardia.

- Ampola: 2mL/100µg ou 5mL/250µg = 1mL/50µg.
- Frasco: 10mL = 1mL/50µg.
- *Bolus*: 1 a 3µg/kg/dose.
- Dose de manutenção: 1,8 a 6µg/kg/h.
- Soluções:
 - 50mL de SF 0,9% + 50mL de fentanila – 100mL/2.500µg – 1mL/25µg.
 - 120mL de SF 0,9% + 30mL de fentanila – 150mL/1.500µg – 1mL/10µg.

FLUMAZENIL

Antagonista dos benzodiazepínicos. Pode causar convulsões em intoxicações por tricíclicos, aminofilina, carbamazepina, hidrato de cloral, isoniazida e em epilépticos em uso crônico de benzodiazepínicos.

- Ampola: 5mL/0,5mg.
- Dose de ataque: 0,2 a 0,3mg, IV, seguida de 0,1 a 0,2mg, IV, a cada 1min, até o máximo de 1 a 2mg em 1h.
- Infusão contínua: 0,1 a 0,4mg/h, IV.

FOSFATO ÁCIDO DE POTÁSSIO

Pode causar hipocalcemia, calcificações metastáticas, hipomagnesemia, hiperfosfatemia, hipotensão, tetania,

hiperosmolaridade e disfunção renal. Contraindicado em casos de hiperfosfatemia, hiperpotassemia e insuficiência renal grave.

- Ampola de 10mL = 2,5mEq/mL.
- Dose de ataque: 1mEq/kg/dia, IV.
- Manutenção: 0,5mEq/kg/dia, IV.

GLICOINSULINOTERAPIA

- Usar 1UI de insulina regular para cada 5g de glicose.
- 10UI de insulina regular + 10 ampolas de glicose 50%.
- Infundir IV em 30min.

GLUCONATO DE CÁLCIO

Pode causar hipertensão, vômitos, rubor, bradicardia e, raramente, angina e BAV.

- Ampola 10mL/10% – 1mL = 100mg de gluconato de cálcio/9mg de Ca^{2+} elementar.
- 1mL = 0,47mEq.
- Fazer 1 a 2 ampolas diluídas em 100mL de SF 0,9% e infundir em 30min.

HALOPERIDOL

Neuroléptico do grupo das butirofenonas. Pode causar efeitos extrapiramidais. Em idosos, pode ocorrer hipotensão ortostática. Contraindicado na doença de Parkinson, depressão do SNC e nos três primeiros meses de gravidez.

- Ampola: 1mL/5mg.

HEPARINA NÃO FRACIONADA

- Ampola: 5mL/25.000UI – 1mL/5.000UI.
- Dose profilática: 1mL, SC, de 12/12h ou de 8/8h.
- Anticoagulação plena: dosar TTP inicial; fazer *bolus* de 80UI/kg e infusão contínua de 18UI/kg/h (em geral, 1.000UI/h = 10mL/h).
- Solução: 5mL de heparina + 245mL de SF 0,9% – 250mL/25.000UI – 1mL/100UI.
- Iniciar com 10mL/h, IV; acompanhar e ajustar dose de 6/6h, segundo o TTP.
- Manter o TTP de 1,5 a 2,5 do inicial.
 - TTP < 1,2 do controle: 80UI/kg, em *bolus*; aumentar infusão em 4UI/kg/h.
 - TTP de 1,2 a 1,5 do controle: 40UI/kg, em *bolus*; aumentar infusão em 2UI/kg/h.

- TTP de 1,5 a 2,3 do controle: manter infusão.
- TTP de 2,3 a 3,0 do controle: reduzir a infusão em 2UI/kg/h.
- TTP > 3,0 do controle: parar a infusão em 1h e reduzir em 3UI/kg/h.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

Seringas de 0,2mL/20mg; 0,4mL/40mg; 0,6mL/60mg; 0,8mL/80mg.

- Dose profilática: 0,4mL/40mg, SC, 1 vez ao dia.
- Dose para anticoagulação plena: 1mg/kg, SC, de 12/12h.

HIDRALAZINA

Potente vasodilatador arterial. Não interfere no fluxo placentário e é pouco absorvida pela placenta. Pode aumentar a frequência cardíaca e causar síndrome *lupus-like* (> 400mg/dia).

- Ampola: 1mL/20mg.
- Dose: 10mg, IV (meia ampola); manter 1mg/h.
- Solução: 1 ampola + 200mL de SF 0,9% – 200mL/20mg = 1mL/0,1mg = 1mL/100µg = 10mL/h.

INSULINA REGULAR

- Ampola 10mL = 1mL/100UI.
- Dose de ataque: 0,1 a 0,4UI/kg, IV.
- Dose de manutenção: 0,1UI/kg/h, IV.
- 1mL de insulina regular (100UI) + 99mL de SF 0,9% – 1mL/1UI. Trocar a solução de 8/8h.
- Deve-se ter um decréscimo de 15% da glicemia/h (\pm 50 a 70mg/dL); caso não ocorra, deve-se dobrar a dose até atingir o objetivo.

LEVOSIMENDANA

- Nome comercial: Dyndax (ampola 20mL = 100mg).
- Diluição (800µg/mL): 2 ampolas (200mg) de levosimendana + SF 0,9% 210mL.
- Dose inicial: 0,75 a 3µg/kg em 2 a 3min.
- Dose de manutenção: 4 a 10µg/kg/min.

LIDOCAÍNA

Antiarrítmico. Pode causar agitação, convulsão, alteração da consciência, tremores, nistagmo, bradicardia e hipotensão.

Em doses altas, pode provocar BAV e depressão miocárdica e respiratória. Contraindicado em BAV sem marca-passo. Não infundir com ampicilina, anfotericina, bicarbonato, diazepam, norepinefrina, fenitoína e isoproterenol.

- Frasco: 20mL, 1mL/10mg (1%) e 1mL/20mg (2%).
- Dose de ataque: 1mg/kg, IV. Pode-se repetir de 5/5min até 5 vezes.
- Dose de manutenção: 20 a 50µg/kg/min ou 1 a 2mg/kg/h, IV.
- Solução:
 - 380mL de SG 5% + 20mL a 20% (400mg) – 400mL/400mg – 1mL/1mg/1.000µg.
 - 3mL/h = 50µg/min.

MAGNÉSIO (SULFATO)

Aumenta o limiar de excitabilidade do SNC. Pode causar apneia, sendo o primeiro sinal a ausência de reflexo patelar. O antídoto é o *gluconato de cálcio*: fazer 1g de gluconato de cálcio, IV, em 30min, seguido de diálise.

Controlar reflexo patelar: manter FR > 12irm e diurese > 25mL/h.

Hipomagnesemia grave pode causar convulsões e arritmias severas. Deve-se repor 2g de sulfato de magnésio em 2min.

- Repor: 1mEq \cong 1mL/kg/24h.
- Esquema Zuspan:
 - 25mL de sulfato de magnésio a 20% (5g) ou 50mL a 10%, IV, em 10min.
 - Manter 1 a 2g/h por 24h em infusão venosa contínua – 24g + 1.000mL de SG 5%.
- Ampola: 10%/10mL; 25%/20mL; 50%/10mL.
- 10% – 10mL = 1g de sulfato de magnésio. 1mL = 0,81mEq = 4mmol.

MANITOL

Diurético osmótico usado em insuficiência renal aguda e hipertensão intracraniana. Pode causar sobrecarga circulatória na infusão e hipovolemia depois do efeito. Hiperosmolaridade, cefaleia, desorientação, convulsão, vômitos, dor torácica, calafrios, hipo ou hipernatremia, hipo ou hiperpotassemia. Contraindicado em osmolaridade superior a 340mOsm/L, insuficiência renal grave, edema pulmonar grave e desidratação grave.

- Frasco: 20% com 50mL, 250mL e 500mL; 3% com 500mL.

- 20% – 100mL/20g.
- Dose: 0,25 a 1g/kg/dose IV de 4/4h.

METILPREDNISOLONA

- Ampola: 2mL/80mg; 40mg; 125mg; 500mg; 1.000mg.
- Pulsoterapia: 15mg/kg/dia, por 3 dias, seguido de 1mg/kg/dia de prednisona.

METOPROLOL

β_1 -seletivo, reduz inotropismo, cronotropismo e demanda de oxigênio. Pode causar BAV, ICC e broncoespasmo.

- Ampola: 5mL/5mg.
- Dose: *bolus* de 5mg, a cada 10min, até 20mg.

MIDAZOLAM

Benzodiazepínico. Contraindicado em miastenia, glaucoma de ângulo fechado, gravidez e disfunção hepática grave.

- Ampola: 10mL/50mg; 3mL/15mg; 5mL/5mg.
- Dose inicial: 0,05 a 0,1mg/kg, IV.
- Dose de manutenção: 0,1 a 0,6mg/kg/h, IV.
- Solução: 3 ampolas de 10mL/50mg + 120mL de SF 0,9%.

MILRINONA

- Nome comercial: Primacor (ampola 20ml = 20mg).
- Diluição (160µg/mL): 2 ampolas (40mg) + SF 0,9% 210mL.
- Dose inicial: 50µg/kg em 10min.
- Dose de manutenção: 0,3 a 0,7µg/kg/min.

MONOCORDIL

Pode causar hipotensão, cefaleia e náuseas.

- Ampola: 1mL/10mg; 5mL/50mg.
- Infusão: 0,8mg/kg, diluído em 100mL de SF 0,9%, IV, em 2 a 3h, de 8/8h ou 12/12h.

MORFINA

Opioide. Pode causar depressão respiratória, broncoespasmo, euforia, alucinações, miose, retenção urinária,

constipação, vômitos, sudorese, espasmos biliares, hiperemia conjuntival, convulsões, hipotensão com taquicardia reflexa e bradicardia. Contraindicado em crise asmática, hipertensão intracraniana e politraumatizados com hipovolemia.

- Ampola: 2mL/2mg; 1mL/10mg; 10mL/5mg; 10mL/10mg; 1mL/20mg.
- Dose: 2 a 10mg, em *bolus* intermitentes.
- Dose em IAM: 2 a 4mg, IV lenta, a cada 5min, até a dose de 24 a 30mg.
- Dose de manutenção: 0,06 a 0,18mg/kg/h, IV.

NALOXONA

Antagonista dos opioides. Pode causar náuseas, sudorese, nervosismo, inquietação e irritabilidade. Pacientes em uso crônico de opioides podem apresentar abstinência com vômitos, taquicardia, hiper ou hipotensão, taquipneia, aumento dos ruídos intestinais, piloereção, midríase e, raramente, fibrilação. Não possui efeito agonista, mesmo em altas doses.

- Ampola: 1mL/0,4mg.
- *Bolus* de 1 a 4μg/kg, IV.
- *Infusão* de 5μg/kg/h.

NITROGLICERINA

Vasodilatador coronariano. Pode causar cefaleia, hipotensão ortostática, sonolência, vertigem, rubor e dermatite esfoliativa. Contraindicado em PAS < 90mmHg, cardiopatias com redução do volume sistólico, pericardite constritiva, tamponamento cardíaco, hipertensão pulmonar primária, gravidez e lactação. É preciso cuidado em IAM com baixa pressão de enchimento ventricular, estenose aórtica e mitral.

- Frasco: 5mL/25mg; 10mL/50mg.
- Dose: inicia-se com 5μg/min, IV, e aumenta-se progressivamente, com o máximo de 400μg/min.
 - 1 frasco de 5mL/25mg + 245mL de SF 0,9% – 250mL/25mg – 1mL/0,1mg – 1mL/100mg.
 - 3mL/h = 5μg/min.
 - 1 frasco de 10mL/50mg + 490mL de SF 0,9% – 500mL/50mg – 1mL/100μg.

NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

Vasodilatador arterial e venoso. Pode causar hipotensão excessiva, vômitos, tremores, inquietação, sudorese, alucinações, comportamento psicótico, intoxicação por

tiocianato e meta-hemoglobinemia. Contraindicado em insuficiência hepática e renal graves.

- Frasco/ampola – 2mL/50mg. Proteger da luz.
- Dose: 0,5 a 10μg/kg/min, IV. Aumento de 0,25μg/kg/min por vez.
- Solução 1:1 – 2mL/50mg + 498mL de SG 5% – 500mL/50mg – 1mL/0,1mg – 1mL/100μg.
 - $\text{Peso} \times \text{dose} \times 60/100 = \text{mL/h}$, IV.
- Solução 1:2 – 2mL/50mg + 248mL de SG 5% – 250mL/50mg – 1mL/0,2mg – 1mL/200μg.
 - $\text{Peso} \times \text{dose} \times 60/200 = \text{mL/h}$, IV.

NOREPINEFRINA

Catecolamina endógena. Pode causar arritmias, hipertensão, cefaleia, vômitos e isquemias. Em doses muito altas, reduz o débito cardíaco em decorrência do aumento excessivo da resistência vascular periférica.

- Ampola: 4mL/4mg.
- Dose: 0,5 a 1,5μg/kg/h, IV.
- Solução: 5 ampolas (20mL/20mg) + 80mL de SF 0,9% = 100mL/20mg = 1mL/0,2mg = 1mL/200μg.
 - $\text{Dose} \times \text{peso} \times 60/200 = \text{mL/h}$, IV.

PANCURÔNIO

Bloqueador neuromuscular não despolarizante de longa duração. Seu início de ação dá-se em 4 a 6min, com duração de 2 a 3h e tolerância progressiva a cada dose. Pode causar taquicardia, salivação, *rash*, extrassístoles ventriculares, hipotensão, extravazamento de líquido extravascular com edema pulmonar e periférico. Potencialização com aminoglicosídeos, clindamicina, antiarrítmicos.

- Frasco-ampola: 5mL/10mg; 10mL/20mg; 2mL/4mg – 1mL/2mg.
- Antídoto: atropina + neostigmina.
- Dose de ataque: 0,05mg/kg, IV.
- Dose de manutenção: 0,025mg/kg/dose, IV, a cada 1 a 4h.

PROTAMINA (CLORIDRATO)

Em altas doses, pode causar hemorragia.

- Ampola: 5mL/50mg/5.000UI.
- Dose: 1mL/1000UI neutraliza 1.000UI de heparina (1 ampola de protamina para 1mL de heparina).
- Diluir em 100mL de SF 0,9% e infundir em 10min.

PROPOFOL

Hipnótico. Apresenta início de ação em 30s, com duração de 3 a 10min. Pode causar hipotensão, apneia, bradicardia, flebite, vômitos, cólicas, cefaleia, febre, convulsão em epiléticos e pancreatite.

- Frasco-ampola: 20mL/200mg; 50mL/500mg; 100mL/1.000mg – 1mL/10mg.
- Emulsão lipídica que limita a infusão em 4mg/kg/h – 1mL = 0,1g de gordura = 1kcal.
- Dose hipnótica: 1 a 3mg/kg, IV, em *bolus*, de 30 a 60s.
- Dose sedativa: 0,3 a 3mg/kg/h, IV.
- Solução: 80mL de propofol + 240mL de SG 5% = 320mL/800mg = 1mL/2,5mg. Trocar a solução e o equipo a cada 12h.

REMIFENTANILA

- Nome comercial: Ultiva (frascos de 2 e 5mg).
- Diluição (20µg/mL): 1 frasco (2mg) de remifentanila + SF 0,9% 100mL.
- Indução: 1µg/kg, IV, lento (60 a 90min).
- Dose de manutenção: 0,05 a 1µg/kg/min.
- Farmacodinâmica:
 - Não exerce efeito significativo na vasculatura cerebral.
 - A resistência vascular cerebral permanece intacta.
 - Não altera a PIC.
 - Produz hipotensão e bradicardia.
 - Não libera histamina.
 - Produz depressão respiratória dose-dependente.
- Farmacocinética:
 - Início de ação em 80 a 90s.
 - Meia-vida biológica de 3 a 4min.
 - Meia-vida contexto-sensitiva de 3 a 5min.

ROCURÔNIO

- Nome comercial: Esmeron (frasco 5mL = 50mg).
- Dose para intubação: 0,6 a 1,2mg/kg, IV (1,2mg/kg para indução em sequência rápida).
- Dose de infusão: 5 a 15µg/kg/min.
- Farmacocinética:
 - Início de ação em 45 a 90s.
 - Efeito máximo de 1 a 3min, com duração de 15 a 150min (dose-dependente).
- Interação: o BNM é potencializado por aminoglicosídeos, antibióticos, anestésicos locais, anestésicos inalatórios, diuréticos de alça, magnésio, lítio,

hipotermia, hipocalcemia, acidose respiratória e administração anterior de succinilcolina.

- Reversão total com uso de Sugamadex.

SORO A 3% DE NaCl

- 210mL de SF 0,9% + 40mL de NaCl 20% = 250mL /136mEq = 1mL/0,5mEq.
- Repor 1 a 2mL/kg/h de NaCl 3%.

SUGAMADEX

Reversor específico do BNM por rocurônio.

- Nome comercial: Bridion (ampola 2mL = 200mg).
- Dose:
 - BNM profundo: 4mg/kg.
 - BNM moderado ou superficial: 2mg/kg.

VASOPRESSINA

Hormônio endógeno utilizado como antidiurético em *diabetes insipidus*, varizes esofágicas, parada cardiorrespiratória e choque refratário à infusão de norepinefrina. Apresenta duração máxima de 1,5 a 2h. Sua meia-vida é de 10 a 20min.

- Nome comercial: Encrise (ampola com 20U).
- Interação: com carbamazepina, AINH, opioides, clorpromazina e inibidores da receptação de serotonina.
- Dose:
 - *Diabetes insipidus*: 5 a 10U, IM ou SC, 2 a 3 vezes/dia.
 - Varizes esofágicas: 20U, IV, em 5min.
 - Parada cardiorrespiratória: 40U, IV, dose única (substituindo a 1ª ou 2ª dose de epinefrina).
 - Choque: iniciar vasopressina associada à norepinefrina.
 - Vasopressina: 0,01 a 0,04 U/min por 24 a 96h (6 a 24mL/h – máximo 48mL/h, na diluição de 0,1U/mL).
- Diluição (0,1U/mL): 1 ampola de vasopressina + 200mL SF 0,9%.

FÓRMULAS ÚTEIS

- Água corporal total = $0,6 \times \text{peso}$.
- Água corporal desejada = $\text{Na}^+ \text{ medido} - \text{água corporal total} / \text{Na}^+ \text{ normal}$.

- Déficit de água = água corporal desejada – água corporal total.
- Déficit de Na (mEq/L) = $(125 - \text{Na}^+ \text{ medido}) \times (0,6 \times \text{peso})$.
- Déficit de bicarbonato (mEq/L) = $[(0,4 \times \text{peso}) \times \text{bicarbonato desejado}] - \text{bicarbonato observado}$.
- Osmolaridade = $2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{glicose}/18 + \text{ureia}/6$.
- *Clearance* de creatinina = $(140 - \text{idade}) \times \text{peso}/72 \times \text{creatinina sérica}$.
- Ânion gap = $(\text{Na} + \text{K}) - (\text{bicarbonato} + \text{Cl})$.
- Pressão coloidosmótica (equação de Landis e Pappenheimer): $2,1 \times \text{proteína total} + 0,16 \times (\text{proteína total})^2 + 0,009 \times (\text{proteína total})^3$.
- 1mmHg = 1,36cmH₂O.

LEITURA COMPLEMENTAR

FALCÃO, L. F. R. et al. **Manual de Anestesiologia**. São Paulo: Roca, 2010.

FALCÃO, L. F. R.; DEGANI-COSTA, L. H.; AMARAL, J. L. G. **Emergências – fundamentos e práticas**. São Paulo: Martinari, 2010.

FALCÃO, L. F. R.; GUIMARÃES, H. P.; AMARAL, J. L. G. **Medicina Intensiva para Graduação**. São Paulo: Atheneu, 2006.

GUIMARÃES, H. P.; FALCÃO, L. F. R.; ORLANDO, J. M. C. **Guia Prático de UTI**. São Paulo: Atheneu, 2008.

Interações Medicamentosas em Terapia Intensiva

Débora Nascimento M. Cezar ♦ Larissa Gonzaga Pereira ♦
Daniel Rodrigues Lustosa ♦ Marcio Antônio Arbex

INTRODUÇÃO

Interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Constitui causa comum de efeitos adversos. O desfecho de uma interação medicamentosa pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco ou reduz sua eficácia, ou benéfico quando proporciona um aumento da eficácia, embora geralmente esses efeitos sejam imprevisíveis.

O estudo sobre interações medicamentosas, impulsionado pelo aumento da utilização da polifarmácia, vem ganhando maior importância e atenção na área médica por figurarem entre as principais causas de problemas relacionados aos medicamentos.

Acredita-se que o potencial de interações medicamentosas chegue a 100% quando o número de medicamentos prescritos chega a oito. O risco de sua ocorrência e a gravidade dependem de alguns fatores; entre os quais, número de medicações prescritas, idade do paciente, determinadas doenças e tratamentos (Quadro 34.1).

A utilização de múltiplas drogas nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) faz com que os índices de interações medicamentosas nessa área sejam maiores. A alta frequência de pacientes idosos nessa unidade é outro fator que torna o ambiente da UTI um local

Quadro 34.1 – Doenças e tratamentos relacionados com o aumento do risco de interações medicamentosas

Doenças

- Anemia aplástica
- Arritmias cardíacas
- Asma
- Diabetes
- Epilepsia
- Hepatopatias graves
- Nefropatias graves

Tratamento

- Distúrbios autoimunes
- Distúrbios convulsivos
- Distúrbios psíquicos
- Distúrbios respiratórios
- Doenças cardiovasculares
- Doenças gastrointestinais

Adaptado de Knobel¹.

onde a incidência de interações é alta. Supostamente, a incidência de problemas é mais alta em idosos, pois a idade afeta o funcionamento dos rins e do fígado, de modo que muitos fármacos são eliminados muito mais lentamente do organismo. Além disso, pacientes que requerem um grande número de fármacos e um longo tempo de tratamento, com alterações fisiológicas ou certas doenças,

como insuficiência renal, choque e hepatopatias, são considerados de alto risco para interações medicamentosas severas.

Muitas das interações apresentam manifestações clínicas que surgem de forma lenta e, em muitos casos, são tratadas como novos problemas de saúde.

Em relação à droga, o índice terapêutico muito próximo da toxicidade é um dos principais fatores que contribui para o aumento da possibilidade de interação medicamentosa. Devido a isso, é preciso ter cautela ao fazer grandes alterações em um esquema farmacológico, suspendendo os fármacos desnecessários. Ao constatar uma interação medicamentosa, muitas vezes os fármacos implicados podem ser utilizados, pois a maioria das interações pode ser controlada sem a suspensão da combinação, por meio de uma avaliação de risco e benefício, com o ajuste de doses e monitorização dos possíveis eventos adversos.

Alguns autores classificam as interações por gravidade (Tabela 34.1):

- **Gravidade alta:** as interações que representam ameaça de vida e/ou requerem intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos sérios.
- **Gravidade moderada:** as interações que podem resultar em exacerbação das condições do paciente e/ou requerem uma alteração na terapia.
- **Gravidade baixa:** as interações são limitadas aos efeitos clínicos. Manifestações que podem incluir aumento na frequência ou severidade dos efeitos adversos, mas geralmente não requerem maiores alterações na terapia do paciente.

As interações farmacológicas podem ser *farmacocinéticas* (por exemplo, a liberação de um fármaco no seu local de ação é alterada por outro composto) ou *farmacodinâmicas* (por exemplo, a resposta do órgão-alvo é modificada por um segundo fármaco).

CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas resultam de alterações na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção das drogas (Quadro 34.2). Algumas são benéficas para o paciente, ao passo que a maioria delas provoca efeitos indesejáveis.

Como a absorção oral dos medicamentos depende de muitos fatores que incluem as propriedades das drogas e as características do trato gastrointestinal, não é de se

Quadro 34.2 – Interações farmacocinéticas

Na absorção

- Alteração no pH gastrointestinal
- Adsorção, quelação e outros mecanismos de complexação
- Alteração na motilidade gastrointestinal
- Má absorção causada por fármacos

Na distribuição

- Competição na ligação com proteínas plasmáticas
- Hemodiluição com diminuição de proteínas plasmáticas

Na biotransformação

- Indução enzimática (por barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina e tabaco)
- Inibição enzimática (alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, idrocilamida, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil)

Na excreção

- Alteração no pH urinário
- Alteração na excreção ativa tubular renal
- Alteração no fluxo sanguíneo renal
- Alteração na excreção biliar e no ciclo entero-hepático

Adaptado de Brasil. Ministério da Saúde².

estranhar que um grande número de mecanismos participe nas interações. Como a formação de complexos por conta da absorção, quelação e ligação; as alterações no pH gástrico, que modificam a ionização das drogas; e as alterações na motilidade do trato gastrointestinal, que afetam o tempo de trânsito das drogas.

Os transportadores de fármacos são determinantes fundamentais da disponibilidade de alguns compostos em seus locais de ação, e interações farmacológicas clinicamente significativas podem ser causadas pela inibição desses transportadores.

No caso dos fármacos cuja depuração depende em grande parte da biotransformação, a inibição de uma enzima metabolizadora diminui a depuração, prolonga a meia-vida e resulta na acumulação dos fármacos ao longo do tratamento de manutenção, às vezes resultando em efeitos adversos graves.

Um exemplo particularmente importante de interação farmacológica envolve as enzimas do citocromo P450 (CYP). As CYP hepáticas desempenham funções importantes no metabolismo de inúmeros fármacos, e sua expressão pode ser induzida, ou sua atividade inibida, por diversos fármacos. A indução dessas enzimas acelera o metabolismo dos fármacos que funcionam como seus

Tabela 34.1 – Interações medicamentosas de alta severidade e sugestão de condutas

Interações		Efeito	Conduta
<i>Analgésicos opioides</i>	<i>Barbituratos</i>	Efeito aditivo depressor respiratório	Monitorar a depressão respiratória. Diminuição da dose de uma ou ambas as drogas pode ser necessária.
<i>Anti-inflamatório não hormonal</i>	<i>Inibidores da recaptação de serotonina</i>	Aumento do risco de sangramento	Monitorar os sinais de aumento de sangramento
<i>Anti-inflamatório não hormonal</i>	<i>Tacrolimo</i>	Falência renal aguda	Monitorar creatinina sérica
<i>Benzodiazepínicos</i>	<i>Analgésicos opioides</i>	Efeito aditivo depressor respiratório	Monitorar a depressão respiratória. Diminuição da dose de uma ou ambas as drogas pode ser necessária.
<i>Benzodiazepínicos</i>	<i>Fluconazol</i>	Aumento da concentração do benzodiazepínico e potencial toxicidade	Monitorar os sinais de toxicidade por benzodiazepínicos quando a terapia com fluconazol for iniciada, descontinuada ou alterada. Ajuste de dose do benzodiazepínico pode ser necessário.
<i>Benzodiazepínicos</i>	<i>Cloral hidratado</i>	Efeito aditivo depressor respiratório	Monitorar a depressão respiratória. Diminuição da dose de uma ou ambas as drogas pode ser necessária.
<i>Benzodiazepínicos</i>	<i>Barbituratos</i>	Efeito aditivo depressor respiratório	Monitorar a depressão respiratória. Diminuição da dose de uma ou ambas as drogas pode ser necessária.
<i>Captopril</i>	<i>Potássio</i>	Hipercalcemia	Monitorar níveis séricos de potássio para elevações persistentes, principalmente em pacientes com comprometimento renal ou idosos.
<i>Fluorquinolonas</i>	<i>Agentes antidiabéticos</i>	Alteração da glicose sanguínea	Monitorar os níveis de glicose sanguínea. Se ocorrer hipoglicemia, descontinuar a fluorquinolona.
<i>Gentamicina</i>	<i>Tacrolimo</i>	Dano renal sinérgico aditivo	Monitorar testes de função renal
<i>Gentamicina</i>	<i>Vancomicina</i>	Nefrotoxicidade	Monitorar testes de função renal
<i>Linezolida</i>	<i>Dopamina</i>	Aumento do efeito hipertensivo	As doses iniciais de dopamina devem ser reduzidas e subsequentemente ajustadas para atingir o efeito desejado
<i>Tramador</i>	<i>Venlafaxina</i>	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica	Esta associação deve ser evitada em pacientes predispostos a convulsões
<i>Varfarina</i>	<i>Omeprazol</i>	Aumento do risco de sangramento	Ajustes de doses da varfarina podem ser necessários para manter níveis desejáveis de coagulação

Adaptado de Knobel¹.

substratos e reduz significativamente a biodisponibilidade oral por ampliar o metabolismo hepático da primeira passagem. A perda de eficácia é uma consequência previsível dessas interações.

As drogas podem ser excretadas por filtração ou secreção ativa e podem ser reabsorvidas para a circulação sistêmica, portanto todas as três funções podem ser locais de interações medicamentosas. Outra via importante de excreção de drogas é representada pela excreção biliar no trato intestinal.

Interações farmacodinâmicas ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam. O efeito resulta da ação dos fármacos envolvidos no mesmo receptor ou enzima. Um fármaco pode aumentar o efeito do agonista por estimular a receptividade de seu receptor celular ou inibir enzimas que o inativam no local de ação (efeito sinérgico). A diminuição de efeito pode dever-se à competição pelo mesmo receptor, tendo o antagonista puro maior afinidade e nenhuma atividade intrínseca (efeito antagônico). Um exemplo de interação sinérgica no mecanismo de ação é o aumento do espectro bacteriano de trimetoprima e sulfametoxazol, que atuam em etapas diferentes da mesma rota metabólica.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AOS FÁRMACOS

Qualquer fármaco, não importa quão triviais sejam suas ações terapêuticas, pode causar efeitos deletérios. Embora o Food and Drug Administration (FDA) exija que os fármacos sejam seguros e eficazes, esses termos são relativos. O benefício esperado com qualquer decisão terapêutica precisa ser comparado com seus riscos potenciais.

Dentre os eventos adversos relacionados aos medicamentos, temos as reações adversas relacionadas aos medicamentos (RAM) e os erros relacionados aos medicamentos (ERM).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as RAM podem ser definidas como qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração de doses de medicamento normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade.

Já os ERM, segundo a American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), podem ser definidos como qualquer evento adverso evitável relacionado a medicamentos, que pode ocorrer por uso inadequado, podendo ou não lesar o paciente. Esses eventos podem estar relacionados à prática profissional, aos produtos usados na área da saúde, aos procedimentos e aos problemas de comunicação, incluindo prescrição, rótulos de produtos, embalagens, nomes, preparação, dispensação, distribuição, administração e monitoramento do uso de medicamentos.

As reações adversas aos fármacos dependentes do seu *mecanismo de ação* são consequências da ação farmacológica principal da substância. É possível que isso ocorra com todos os membros de um grupo de fármacos que têm o mesmo mecanismo de ação. Os efeitos adversos que não podem ser atribuídos ao principal mecanismo de ação do fármaco são classificados como *reações com alvos alternativos (off target)* e dependem de sua composição molecular específica.

Quando um efeito adverso é detectado com pouca frequência, pode-se descrevê-lo como *idiossincrásico*, indicando que ele resulta de uma interação do fármaco com fatores específicos do hospedeiro (bases genéticas ou ambientais) e não ocorre na população em geral.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM TERAPIA INTENSIVA

Dentre os diversos grupos de fármacos utilizados na área médica, podemos citar alguns medicamentos administrados rotineiramente em terapia intensiva, seus efeitos colaterais, ação e interações medicamentosas (Tabela 34.2).

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
Acetazolamida	Depressão da medula óssea, hipersensibilidade (também em pessoas com alergia às sulfas), lesão renal, parestesia, sonolência, encefalopatia hepática, precipitação de cálculos renais, piora acidose. Contraindicações: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hiponatremia, hipocalcemia	<i>Inibidor da anidrase carbônica</i> <i>Tratamento da alcalose metabólica</i> Fenitoína: exacerba a osteomalácia Quinidina, salicilatos: aumenta o efeito e o nível sérico
Ácido acetilsalicílico	Dispepsia, náuseas, vômitos, hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, alterações reversíveis das transaminases e fosfatase alcalina, redução do ritmo de filtração glomerular e reações de hipersensibilidade	<i>Antiagregante plaquetário e anti-inflamatório não esteroideal (AINE)</i> Acetazolamida, metotrexato, hipoglicemiantes orais: aumenta o efeito e o nível sérico Antiácidos, probenecida: diminui o efeito e o nível sérico Varfarina: aumenta os efeitos colaterais
Ácido valproico	Cefaleia, parestesia, nistagmo, disartria, depressão, alopecia, náuseas, vômitos, ataxia, tremores, aumento do apetite, diarreia, pancreatite aguda, sedação ou sonolência, disfunção plaquetária, aumenta tempo de sangria, trombocitopenia, hiperamoniemia, supressão da medula óssea e hepatotoxicidade	<i>Anticonvulsivante</i> Barbitúricos, clonazepam, primidona, etossuximida, depressores do sistema nervoso central (SNC), inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (ADT), fenitoína, carbamazepina: têm o efeito aumentado pelo ácido valproico Fenitoína, carbamazepina, dicumarol, fenilbutazona, salicilatos: aumenta o efeito
Adenosina	Contraindicado em pacientes com asma, <i>flushing</i> facial, dispneia, desconforto e dor torácica, tonteira, bradicardia e síncope	<i>Cardiotônico</i> Teofilina: diminui o efeito Dipiridamol: aumenta o efeito
Adrenalina	Cefaleia, taquicardia, taquiarritmias (taquicardia ventricular [TV] e fibrilação ventricular [FV]), crise hipertensiva, AVE hemorrágico, angina	<i>Amina vasoativa</i> α -bloqueadores: hipotensão β -bloqueadores: vasoconstrição com crise hipertensiva, hemorragia cerebral, bradicardia reflexa IMAO, ADT: crises hipertensivas Anestésicos alogenados, digital: aumenta o risco de taquiarritmias
Albumina humana	Sobrecarga de volume com edema agudo de pulmão (EAP), hipocalcemia e reações de hipersensibilidade (urticária, febre, <i>rash</i> cutâneo, hipotensão) Alto custo	<i>Coloide, expansor plasmático</i> Várias drogas se ligam à albumina e podem ter a sua porção ligada aumentada ou reduzida
Alcurônio	Hipotensão, bradicardia e hipertermia maligna	<i>Bloqueador neuromuscular de longa duração</i> Aminoglicosídeos: aumenta a duração dos efeitos Neostigmina, piridostigmina: diminui os efeitos Tetraciclina, clindamicina, polimixina B e lincomicina: aumenta os efeitos

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
Alfadrotrecogina ativada	Risco de hemorragias, hemorragia intracraniana Reações imunológicas ainda não definidas Outros efeitos não relacionados à hemorragia, ainda não definidos Segurança e efetividade ainda não estabelecidas em pacientes pediátricos (< 18 anos) Contraindicações: hemorragia interna ativa; AVE hemorrágico em período menor que 3 meses; cirurgia intracraniana ou traumatismo cranioencefálico grave em período menor que 2 meses; trauma com risco elevado de sangramento fatal; presença de cateter epidural; neoplasia intracraniana ou lesão tumoral ou evidência de herniação cerebral Usar com extrema cautela, ou não usar em outras situações com risco aumentado de sangramento, que ainda não estejam bem estabelecidas	Antitrombótico Heparina, trombolíticos, anticoagulantes orais, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, aspirina, outros antiagregantes plaquetários: risco de hemorragias Outras interações não estão bem estabelecidas, necessitando maiores estudos
Alfentanila	Constipação, retenção urinária, sedação, sonolência e hipersensibilidade	Opioide, sedativo-analgésico Eritromicina: diminui o efeito
Amido hidroxietílico	Reações anafilactoides, sobrecarga volêmica e prolongamento do tempo de coagulação. Aumenta a concentração de amilase sérica durante a infusão	Expansor plasmático Interação medicamentosa não descrita
Anlodipino	Tonteadas, cefaleia, hipotensão, <i>flushing</i> , disestesia nos dedos, náuseas, constipação, edema periférico, tosse, broncoespasmo e edema pulmonar	Bloqueador de canal de cálcio Antipirina, carbamazepina, ciclosporina, digitoxina, digoxina, metoprolol, prazosina, propranolol, quinidina, teofilina: são inibidos pela anlodipino
Anrinona	Trombocitopenia, arritmias, hipotensão, náuseas, vômitos, diarreia e cólicas Evitar em valvulopatia aórtica ou pulmonar e na estenose hipertrófica subaórtica	Inibidor da fosfodiesterase (cardiotônico) Soro glicosado isotônico (SGI) 5% precipita a atividade em aproximadamente 13% Furosema: é precipitada Anrinona potencializa a varfarina
Atorvastatina	Constipação intestinal, flatulência, dispepsia, dor abdominal, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia, insônia, câimbras, erupções cutâneas, alopecia, prurido, boca seca, tonteira, pancreatite, hepatite, coléstase, hiperglicemia, hipoglicemia, trombocitopenia, artrite, rabdomiólise, edema angioneurótico e síndrome de Stevens-Johnson	Antidislipídêmico Cetoconazol, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, itraconazol, nefazodona, inibidores de protease: aumenta a concentração da atorvastatina Genfibrosila e fenofibrato: aumenta o risco de rabdomiólise e miopatia

Atracúrio	Hipotensão, redução do débito cardíaco, taquicardia, bradicardia e prolongamento do bloqueio neuromuscular após infusão prolongada Reduzir a dose em paciente com asma e cardiopatia grave	Bloqueador neuromuscular Fenitoína, aminoglicosídeos, polimixina, lincomicina, clindamicina: aumenta o efeito Neostigmina, piridostigmina, glicocorticoides, testosterona: diminui o efeito
Atropina (sulfato)	Palpitações, borramento visual, taquicardia, midríase, cefaleia, fraqueza, disartria, disfagia, calor/ressecamento, <i>flushing</i> cutâneos, retenção urinária, redução das secreções mucosas e da motilidade ciliar Psicose, em doses mais elevadas	Anticolinérgico Fenotiazinas, ADT, antagonista de receptores histamínicos H1: aumenta o efeito
Bretílio	Hipotensão supina e ortostática, náuseas, vômitos, diarreia, <i>flushing</i> , ansiedade, dispneia, diaforese, constipação nasal, hipertermia grave, causa irritação no local da injeção intramuscular Dose excessiva pode simular morte cerebral	Antiarrítmico III Outros antiarrítmicos: diminui o efeito Aumenta o efeito de catecolaminas, diuréticos e vasodilatadores
Captopril	<i>Rash</i> cutâneo, tosse seca, disgeusia, neutropenia, hiperpotassemia, edema angioneurótico, hepatotoxicidade (coléstase) e hipotensão Proteinúria por glomerulonefrite membranosa Pode agravar ou levar à insuficiência renal Glicosúria sem hiperglicemia	Inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) Diuréticos poupadores de K ⁺ e suplementos de K ⁺ : aumenta hiperpotassemia AINE: diminui o efeito Antiácidos: diminui a absorção Reduz excreção do lítio e digoxina: aumenta os efeitos Aumenta a reação de hipersensibilidade ao alopurinol
Carbamazepina	Leucopenia dose-dependente, pancitopenia idiossincrática (não dose-dependente), trombocitopenia, hiponatremia, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD), tonteiras, vertigens, fadiga, ataxia, confusão, incoordenação, cefaleia, nistagmo, borramento visual, diplopia, alucinações e movimentos involuntários	Anticonvulsivante Ácido valproico, bloqueador dos canais de cálcio, cimetidina, eritromicina, isoniazida, lítio, propoxifeno: aumenta o efeito Fenitoína, primidona, clonazepam, fenobarbital: diminui o efeito Aumenta o efeito de ácido valproico, fenitoína e primidona Diminui o efeito de: clonazepam, etossuximida, doxiciclina, haloperidol, contraceptivo oral, teofilina e varfarina
Carvão ativado	Vômitos, diarreia e distúrbios hidroeletrólíticos (quando administrado com laxativos) Contraindicações: em intoxicações por ácidos minerais, álcalis, ferro, lítio, chumbo ou solventes orgânicos	Fixador de tóxicos no trato gastrointestinal Interação: ver contraindicações
Carvedilol	Bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, disfunção erétil, depressão e distúrbios do sono	Bloqueadores dos receptores AT-I da angiotensina II Diminui o efeito dos β-agonistas Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína e rifampicina: diminui a concentração do carvedilol Cimetidina, fluoxetina e paroxetina, quinidina e ritonavir: aumenta a concentração do carvedilol

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
Cetamina	Depressão miocárdica, depressão do reflexo de tosse, hipertensão arterial, taquicardia, hipotensão em pacientes hipovolêmicos, aumenta a pressão intracraniana, aumenta fluxo sanguíneo cerebral, aumenta metabolismo cerebral Alucinações, delírios, distúrbios do sono, distúrbios visuais	Anestésico Benzodiazepínicos: incidência de efeitos colaterais Barbitúricos e narcóticos: aumenta o tempo de ação
Clonidina	Ressecamento da boca, sonolência ou sedação, disfunção sexual, bradicardia e síndrome da retirada aguda	Vasodilatador, β -bloqueador, α -agonista Trazadona: aumenta o efeito e o nível sérico ADT: diminui o efeito e o nível sérico β -bloqueador: exacerba a hipertensão de rebote na retirada
Clopidogrel	Cefaleia, diarreia, tonteira, dor abdominal, náuseas, dispepsia e púrpura	Antiagregante plaquetário
Clordiazepóxido	Ganho ponderal, sonolência, distúrbios do sono, rash cutâneo, náuseas, cefaleia, disfunção sexual, vertigem, agranulocitose, reação hepática e irregularidade menstrual	Benzodiazepínico Sedativo/hipnótico Cimetidina, dissulfiram, isoniazida, contraceptivos orais: aumenta o efeito e o nível sérico Rifampicina: diminui o efeito e o nível sérico
Clorpromazina	Hipotensão postural, ressecamento da boca, borramento visual, retenção urinária, constipação, taquicardia, síndrome parkinsoniana, disfonia, discinesia, acatisia e leucopenia transitória Galactorreia, retinopatia pigmentada, reduz limiar convulsivo, rash cutâneo, síndrome neuroléptica maligna e icterícia colestática	Psicotrópico Fenitoína: tem o seu efeito diminuído pela clorpromazina β -bloqueador, fenitoína, morfina: aumenta o nível e o efeito Fenobarbital: diminui o nível e o efeito Meperidina: aumenta os efeitos colaterais, principalmente a depressão respiratória Antiácidos: diminui a absorção oral
Clortalidona	Reações de hipersensibilidade, vasculite. Boca seca, fadiga, dor muscular, náuseas, miopatia, impotência sexual Hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiperglicemia, hipercalcemia Aumento da creatina quinase Pode precipitar encefalopatia em pacientes com cirrose e ascite Superdosagem provoca alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica, letargia e coma	Diurético tiazídico-like Reação de hipersensibilidade cruzada com sulfas Várias interações medicamentosas relacionadas com os distúrbios provocados pela droga (hiperglicemia, hipopotassemia, depleção de volume, etc.)
Codeína	Depressão respiratória, náuseas, vômitos, tonteira, confusão mental, disforia, prurido, constipação, aumento da pressão no trato biliar, retenção urinária, hipotensão e reações alérgicas Dependência e tolerância. Administrar com cuidado em pacientes pneumopatas e com doenças gastrointestinais	Analgésico opioide Fenotiazinas, IMAO, ADT: aumenta o nível e o efeito Fenotiazinas: diminui o efeito analgésico Anti-histamínico, ácido acetilsalicílico (AAS): aumenta o efeito analgésico

Dantroleno	Cefaleia, tonteira e confusão mental	<i>Relaxante muscular</i> Álcool, depressores do SNC: aumenta o efeito depressor Verapamil: induz choque cardiogênico Bloqueador neuromuscular: aumenta o nível e o efeito Incompatível com SGI 5% ou soro fisiológico (SF) 0,9%
Dexametasona	Retenção de sódio e água, insuficiência cardíaca crônica (ICC), hipopotassemia, hiperglicemia, alcalose hipocalêmica, hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose, úlcera péptica e hemorragia digestiva alta Imunossupressão, infecções e aumento do catabolismo proteico e psicoses Contraindicações: vacinas com vírus ou bactérias vivos Usar com cautela em caso de doença intestinal inflamatória, gravidez, úlcera gástrica, pós-operatórios, pacientes hipertensos, diabéticos ou com insuficiência renal	<i>Anti-inflamatório hormonal</i> Fenitoína, fenobarbital, efedrina, rifampicina: diminui o nível e o efeito AAS: aumenta a possibilidade de sangramento Diuréticos de alça: potencializam a hipopotassemia A dexametasona diminui o efeito do varfarina, dos hipoglicemiantes orais e da insulina
Dextrana	Insuficiência renal aguda (IRA), reações anafiláticas (urticária, rash, náuseas, broncoespasmos, choque e morte) Diurese osmótica, pseudo-hiperglicemia, pseudo-hiperproteinemia e diátese hemorrágica	<i>Expansor plasmático</i> Potencializa o efeito dos anticoagulantes
Diazepam	Ganho ponderal, sonolência, distúrbios do sono, rash cutâneo, náuseas, cefaleia, disfunção sexual, vertigem, agranulocitose, reação hepática e irregularidade menstrual Depressão respiratória	<i>Benzodiazepínico</i> <i>Hipnótico, sedativo, relaxante muscular</i> Ácido valproico, digoxina, dissulfiram, cimetidina Etanol: aumenta o efeito e o nível sérico Metoclopramida, etanol, antiácidos, teofilina: diminui a absorção gastrointestinal Teofilina: diminui o efeito e o nível sérico Reduz o efeito da levodopa
Digoxina	Náuseas, vômitos, diarreia, arritmias (taquicardia atrial paroxística [TAP], TV, extrasístole supraventricular [ESV], taquicardia paroxística supraventricular [TPSV]), bradiarritmias, bloqueios (aumento do intervalo PR, bloqueio atrioventricular [BAV]), déficit cognitivo, delírio e psicose Causa vasoconstrição e insuficiência coronariana. Aumenta consumo de oxigênio pelo miocárdio Contraindicações: absoluta: intoxicação digitálica. Relativa: estenose subaórtica hipertrófica, idiopática, bloqueios cardíacos e hipopotassemia grave	<i>Antiarritmico, cardiotônico</i> Fenitoína, rifampicina, fenobarbital, colestiramina, sulfasalazina: diminui o efeito e o nível sérico Verapamil, diltiazem, di-idropiridina, quinidina, amiodarona, espironolactona, eritromicina, tetraciclina, trazadona: aumenta o efeito e o nível sérico Hipopotassemia: potencializa as arritmias induzidas por digitais Hipertensas: aumenta a toxicidade Antfotericina B: potencializa os efeitos colaterais

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
Diltiazem	Cefaleia, <i>flushing</i> , hipotensão, náuseas, boca seca, constipação, BAV e depressão miocárdica Contraindicações: disfunção de ventrículo esquerdo, pacientes com mau funcionamento de marca-passo, anormalidade do nó atrioventricular, doença do nó sinusal	<i>Bloqueador de canal de cálcio</i> <i>Vasodilatador, antiarrítmico</i> Cálcio, glucagon, isoproterenol e atropina anulam o efeito Digoxina, β -bloqueadores: aumenta o efeito Diltiazem: aumenta o efeito de ciclosporina, digoxina, digitoxina, metoprolol, prazosin, propranolol, quinidina, teofilina
Dinitrato de isossorbida	Cefaleia (que pode ser importante), tonteira transitória, hipotensão, hipotensão ortostática, disfunção autonômica, aumento da pressão ocular, pode precipitar glaucoma <i>Rash</i> cutâneo, náuseas, vômitos, insônia, palidez e sudorese	<i>Vasodilatador</i> Álcool, anti-hipertensivo, fenotiazinas: potencializa efeito hipotensor
Dipirona	Neutropenia, agranulocitose, hipotensão, reação de hipersensibilidade (<i>rash</i> cutâneo, urticária, síndrome de Stevens-Johnson) Contraindicações: discrasias sanguíneas, história de hipersensibilidade à droga	<i>Antitérmico, analgésico</i> Aumenta o efeito de outros analgésicos
Dobutamina	Taquicardia, taquiarritmia, aumenta resposta ventricular na fibrilação atrial (FA), cefaleia, ansiedade, tremor, aumento ou redução excessiva na pressão arterial Usar com cautela no infarto agudo de miocárdio (IAM) Contraindicações: estenose subaórtica hipertrófica idiopática	<i>Amina cardiotônica. Inotrópico positivo</i> β -bloqueadores: diminui o efeito Anestésicos em geral: grande aumento na incidência de arritmias ventriculares
Dopamina	Náuseas, vômitos, taquiarritmias, bradicardia, alargamento do complexo QRS, angina, isquemia miocárdica, hipertensão, vasoconstricção importante e necrose isquêmica da pele Aumento da pressão arterial pulmonar	<i>Amina vasoativa</i> β -bloqueadores: ação antagônica IMAO: possível crise hipertensiva (contraindicado o uso concomitante) Fenitoína: diminui a pressão arterial média (PAM)
Enalapril	<i>Rash</i> cutâneo, tosse seca, disgeusia, neutropenia, hiperpotassemia, edema angioneurótico, hepatotoxicidade (colestase), hipotensão Proteinúria por glomerulonefrite membranosa Pode agravar ou levar à insuficiência renal Glicosúria sem hiperglicemia	<i>Inibidor da ECA</i> Diuréticos poupadores de K^+ e suplementos de K^+ : aumenta hiperpotassemia
Enoxaparina	Hemorragias, confusão mental, edema periférico, hipersensibilidade, náuseas, vômitos, angioedema, dor torácica, palpitação, tonteira, urticária, trombocitopenia, anafilaxia, redução da aldosterona e hiperpotassemia Contraindicações: sangramento ativo, ameaça de abortamento, hemorragia intracraniana, hipersensibilidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) grave não controlada, trombocitopenia	<i>Heparina de baixo peso molecular (Ação anti-Xa e antitrombina)</i> O uso concomitante com antiagregantes plaquetários e fibrinolíticos aumenta o risco de complicações hemorrágicas

<i>Esmolol</i>	<p>Precipitação/agravamento de ICC, bradiarritmias, escape juncional, fadiga, depressão, distúrbios do sono, hiperpotassemia, constipação, diarreia</p> <p>Mascara reconhecimento de hipoglicemia</p> <p>Retirada abrupta pode causar: hipertensão de rebote, piora de angina, aumento do risco de morte súbita</p> <p>Pode ser usado na DPOC</p> <p>Contraindicações: insuficiência vascular periférica, fenômeno de Raynaud (exacerba sintoma)</p>	<p><i>β-bloqueador</i></p> <p>Sais de alumínio, colestiramina: diminui a absorção</p> <p>Fenitoína, rifampicina, fenobarbital, fumo: diminui o efeito e o nível sérico</p> <p>Bloqueadores dos canais de cálcio: aumenta o bloqueio do sistema de condução</p> <p>AINE: diminui o efeito hipotensor</p>
<i>Espironolactona</i>	<p>Hiperpotassemia induz acidose metabólica em cirróticos, ginecomastia, impotência sexual, redução de libido, hirsutismo, irregularidades menstruais, diarreia, gastrite, hemorragia gástrica, úlcera péptica, sonolência, letargia, ataxia, confusão mental, cefaleia e <i>rash</i> cutâneo</p> <p>Raramente: discrasias sanguíneas</p> <p>Contraindicações: úlcera péptica</p>	<p><i>Diurético poupador de potássio</i></p> <p>Salicilatos: diminui o efeito e o nível sérico</p> <p>Diminui o <i>clearance</i> dos digitálicos</p>
<i>Estreptoquinase</i>	<p>Febre, calafrios, cefaleia, náuseas, vômitos, lombalgia, mialgias, hipotensão, taquicardia ou bradicardia ocasionais</p> <p>Reações alérgicas (exantema, rubor, urticária, dispneia, reação anafilática, polineuropatia)</p> <p>Hemorragias: gastrointestinais, hepática, do trato gênito-urinário, retroperitoneal, do SNC, intramiocárdicas</p> <p>Arritmias de reperfusão</p> <p>Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), aumento transitório de transaminases e bilirrubinas</p> <p>Contraindicações: hemorragias gastrointestinais, do trato gênito-urinário ou outras, ativas</p> <p>AVE recente, cirurgia intracraniana ou intraespinal, neoplasia intracraniana conhecida</p> <p>HAS grave e incontrolável (pressão arterial diastólica \geq 110mmHg)</p> <p>Distúrbio de coagulação incontrolável, reações alérgicas prévias graves à estreptoquinase</p> <p>Dissecção aórtica, pericardite aguda</p>	<p><i>Trombolítico</i></p> <p>Aspirina, dextrana, heparina, varfarina, outros antiplaquetários: aumenta o efeito e a possibilidade de sangramento</p>

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
Fenitoína	Náuseas, vômitos, ataxia, movimentos involuntários, hipersensibilidade (hepatite, febre, rash, síndrome de Stevens-Johnson), sedação e confusão mental Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, pancitopenia, cefaleia, insônia, nervosismo, hipotensão, FV Nistagmo, diplopia, borramento visual Púrpura Periartrite nodosa, linfadenopatia, hiperglicemia, osteomalácia	Anticonvulsivante Pentobarbital, ácido valproico, carbamazepina, primidona, clonazepam, diazepam, etossuximida, alcoolismo agudo, cimetidina, cloranfenicol, clordiazepóxido, dicumarol, furosemida, halotano, isoniazida, ADT, fenotiazinas, salicilatos, sulfonamidas, varfarina: aumenta o nível e o efeito sérico Fenobarbital, ácido valproico, primidona, diazepam, antiácidos, alcoolismo crônico, ácido fólico, piridoxina, reserpina: diminui o efeito e nível sérico Corticosteroide, varfarina, digitoxina, doxiciclina, furosemida, haloperidol, quinidina, rifampicina, teofilina: têm ação reduzida pela fenitoína
Fenobarbital	Sedação, rash cutâneo, dermatite esfoliativa, hemorragia (hipoprotrombinemia, inibe produção dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K), confusão mental, excitação paradoxal, insônia, nistagmo, disartria, ataxia, depressão, torpor, coma Depressão respiratória, hipotensão, anemia megaloblástica que é responsiva ao folato	Anticonvulsivante Fenitoína, ácido valproico, ADT, anti-histaminicos, corticosteroides, IMAO, narcóticos: aumenta o nível e o efeito sérico Fenitoína, dicumarol, piridoxina: diminui o nível e o efeito sérico Reduz a ação de: fenitoína, ácido valproico, clonazepam, carbamazepina, cloranfenicol, clorpromazina, dexametasona, digitoxina, doxiciclina, griseofulvina, isoniazida, metoprolol, contraceptivos orais, propranolol, quinidina, ADT, vitamina D, varfarina
Fenoterol	Tremores finos, nervosismo, insônia, taquicardia, palpitações, TSV, TV, hipopotassemia com significado clínico ainda não claro, tonteiras, cefaleia e flushing cutâneo	Broncodilatador Outros β -adrenérgicos e teofilina: sinergismo
Fentanila	Depressão respiratória, náuseas, vômitos, tonteiras, confusão mental, disfonia, prurido, constipação, aumento da pressão do trato biliar, retenção urinária, hipotensão, dependência, bradicardia, reações alérgicas Evitar em hipertensão intracraniana	Analgésico/narcótico Naloxona: antagoniza o efeito Fenotiazinas, IMAO, ADT: aumenta o nível e o efeito Fenotiazinas: diminui o efeito analgésico Anti-histaminicos, aspirina: aumenta o efeito analgésico
Fentolamina	Tolerância, hipoglicemia, congestão nasal, taquicardia, arritmias cardíacas, palpitações, angina, sialorreia, lacrimejamento, aumento da secreção bronquial, aumento da secreção pancreática, hipotensão, dor abdominal, diarreia, náuseas, exacerbação de úlcera péptica, uso controlado em pacientes com insuficiência coronariana e ulcerosos	Bloqueador α-adrenérgico, anti-hipertensivo para diagnóstico de feocromocitoma e durante cirurgia para remoção de tumor Adrenalina e efedrina: antagoniza efeito

<i>Flumazenil</i>	Contraindicações: pacientes recebendo benzodiazepínicos para controle de convulsão Pacientes recebendo benzodiazepínicos cronicamente Pacientes com intoxicação mista com barbitúricos ou principalmente antidepressivos tricíclicos com risco de convulsão	<i>Antagonista dos benzodiazepínicos</i> Antidepressivos tricíclicos: risco de convulsões
<i>Furosemida</i>	Hipotensão, hipopotassemia, hiponatremia, hipomagnesemia, alcalose metabólica, hiperuricemia, ototoxicidade (principalmente com velocidade de infusão elevada) Raramente: nefrite intersticial, hipoglicemia e lesões bolhosas na pele Contraindicações: pacientes anúricos, depleção eletrolítica, coma hepático e pacientes com hipersensibilidade	<i>Diurético de alça</i> Aminoglicosídeos: potencializa a ototoxicidade Digoxina: potencializa os efeitos colaterais Clofibrato: aumenta o efeito AINE: diminui o efeito
<i>Glucagon</i>	Hipopotassemia, hiperglicemia, náuseas e vômitos profusos	<i>Hormônio hiperglicemiante, antagonista da insulina</i> Usado em choque insulínico e em overdose por β -bloqueadores Insulina: diminui o efeito β -bloqueador: tem efeito reduzido com glucagon
<i>Haloperidol</i>	Hipotensão, hipotensão ortostática, síndrome neuroléptica maligna, disfonia, acatisia, síndrome parkinsoniana, tremor perioral, discinesia, boca seca, palpitação, borramento visual, constipação e retenção urinária Contraindicações: coma, depressão do SNC por álcool ou outras drogas, doença ou síndrome de Parkinson, hipersensibilidade ao haloperidol, encefalopatia grave e no 1º trimestre da gravidez	<i>Neuroléptico</i> Anticonvulsivantes, rifampicina: diminui o efeito e o nível sérico Inibe o metabolismo da isoniazida
<i>Heparina</i>	Hemorragias, trombocitopenia, osteoporose (após quatro meses de uso), necrose de pele (injeção subcutânea), hipoaldosteronismo, reações de hipersensibilidade (urticária, conjuntivite, rinite, asma, cianose, taquipneia, angioedema, choque anafilático), priapismo (apesar de ser utilizada para seu tratamento) Fatores de risco para hemorragia: idade avançada, cirurgia, trauma e defeitos de hemostasia isoladamente ou associados Contraindicações: diátese hemorrágica, hemorragias intracranianas, coagulopatias graves, úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, endocardite bacteriana aguda e pericardite Pacientes que sofreram intervenções cirúrgicas oculares, do cérebro, da medula espinhal ou aborto iminente	<i>Anticoagulante</i> Sais de zinco: diminui o efeito Agentes antiplaquetários: aumenta o efeito Protamina: neutraliza efeito da heparina (1g neutraliza 100UI) Incompatibilidade para mistura em um mesmo recipiente: ampicacina, aminofilina, adrenalina, eritromicina, hidrocortisona, canamicina, tetraciclina, tobramicina
<i>Hidralazina</i>	Hipotensão arterial, cefaleia, náuseas, palpitação, taquicardia, angina, rubor, tonteira, febre, neuropatia periférica (que melhora com piridoxina) e isquemia miocárdica Síndrome <i>lúpus-like</i> em 10% a 20% dos pacientes (terapia prolongada com doses maiores que 400mg/dia, reversível com a retirada) Contraindicações: aneurisma dissecante de aorta, sintomas de doença cardíaca isquêmica	<i>Vasodilatador</i> Outras drogas anti-hipertensivas, diuréticos: aumenta o efeito hipotensor Alimentos: aumenta a biodisponibilidade Aumenta o efeito do álcool Indometacina e AINE: diminui o efeito anti-hipertensivo β -bloqueadores: reduzem a taquicardia desencadeada pela hidralazina

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
Hidrocloro-tiazida	Reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens-Johnson, lúpus eritematoso sistêmico [LES] e pancreatite aguda), vasculite Boca seca, fadiga, dor muscular, náuseas, miopatia e impotência sexual Hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiperglicemia, hipercalcemia Aumento da creatina quinase Pode precipitar encefalopatia em pacientes com cirrose e ascite Superdosagem provoca alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica Anemia autoimune. Letargia e coma	Diurético tiazídico Reação de hipersensibilidade cruzada com as sulfas Várias interações medicamentosas relacionadas com os distúrbios provocados pela droga (hiperglicemia, hipopotassemia, depleção de volume, etc.)
Hidrocortisona	Retenção de sódio e água, ICC, hipopotassemia, hiperglicemia, alcalose hipocalêmica, hipertensão arterial, diabetes, osteoporose, úlcera péptica, hemorragia digestiva alta (HDA) Imunossupressão, infecções, aumenta catabolismo proteico, psicoses Contraindicações: vacinas com vírus e bactérias vivas Usar com cautela em caso de doença intestinal inflamatória, gravidez, úlcera gástrica, pós-operatórios, hipertensos, diabéticos, insuficiência renal	Anti-inflamatório hormonal Fenitoína, fenobarbital, efedrina, rifampicina: diminui o nível e o efeito Aspirina: aumenta a possibilidade de sangramento Hipoglicemiantes orais e insulina: diminui o efeito Diuréticos de alça: potencializam a hipopotassemia Diminui o efeito dos bloqueadores neuromusculares
Insulina	Hipoglicemia, alergia, lipoatrofia e lipoipertrofia, edema insulínico Resistência insulínica	Hormônio hipoglicemiante Drogas que aumentam o efeito hipoglicemiante: etanol, antagonista β -adrenérgico, salicilatos, indometacina, naproxeno, teofilina, cálcio, mebendazol, sulfonamidas, tetraciclina, pentamidina, piridoxina, ampicilina/sulbactam Drogas que causam hiperglicemia: adrenalina, glicocorticoides, diuréticos, contraceptivos orais, agonista β -adrenérgico, bloqueadores dos canais de cálcio, fenitoína, clonidina, bloqueador H ₂ , morfina, heparina, ácido nalidixico, nicotina, diazóxido
L-tiroxina T3	Hipertireoidismo com seus sinais e sintomas relacionados Taquiarritmias	Hormônio tireoideano Colestiramina, sucralfato, sulfato ferroso, hidróxido de alumínio: aumenta a absorção oral e o nível sérico Estrogênio: diminui o efeito e o nível sérico Diminui o efeito e o nível sérico de anticoagulantes orais, insulina e hipoglicemiantes orais
Lactulose	Flatulência, câimbras, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, hipopotassemia, hipernatremia Usar com cautela em diabéticos	Laxante Interações: não descritas

<i>Lansoprazol</i>	Dor abdominal, astenia, tonteira, cefaleia, sonolência, diarreia, flatulência, náuseas e vômitos, alterações do apetite, mialgia, constipação intestinal, urticária, trombocitopenia, colite ulcerativa e infecção das vias aéreas inferiores	<i>Inibidor da bomba de prótons</i> O uso de sucralfato diminui a absorção e a biodisponibilidade Diminui a absorção da cianocobalamina, digoxina, ferro, ampicilina e cetoconazol Aumenta a depuração da teofilina
<i>Lidocaína</i>	Tonteiras, sonolência, torpor, zumbidos, parestesias, distúrbios visuais, agitação (mais frequente em idosos); melhoram com a redução da dose Convulsões, tremores musculares, coma, vasodilatação periférica, BAV ou disfunção sinusal	<i>Antiarrítmico classe Ib</i> Antagonistas dos receptores H ₂ , β-bloqueadores: aumenta o nível e o efeito Fenitoína: potencializa efeitos colaterais (depressão cardíaca) Idosos, insuficiência hepática, ICC, choque: aumenta a meia-vida
<i>Lisinopril</i>	<i>Rash</i> cutâneo, tosse seca, disgeusia, neutropenia, hiperpotassemia, edema angioneurótico, hepatotoxicidade (colestase), hipotensão Proteinúria por glomerulonefrite membranosa Pode agravar ou levar a insuficiência renal Glicosúria sem hiperglicemia	<i>Inibidor de ECA</i> Diuréticos poupadores de K ⁺ e suplementos de K ⁺ : aumenta a hiperpotassemia AINE: diminui efeito Antiácidos: diminui absorção, diminui a excreção do lítio Digoxina: aumenta seus efeitos Aumenta reação de hipersensibilidade ao alopurinol
<i>Lítio (carbonato)</i>	Tremores, polidipsia, poliúria, ganho ponderal, desconforto gastrointestinal, depressão da onda T ao eletrocardiograma, bócio, leucocitose, diabetes insípido nefrogênico, disfunção tireoideana, nefrite Intoxicação provoca náuseas, vômitos, diarreia, tremores, ataxia, sonolência, convulsões, coma, arritmia cardíaca e hipotensão	<i>Antidepressivo</i> Tratamento de hiponatremia crônica Carbamazepina, indometacina, tiazídicos, metildopa: aumenta o nível sérico e o efeito Depressores do SNC: aumenta os efeitos colaterais Diuréticos osmóticos, acetazolamida, teofilina: aumenta a excreção
<i>Losartana</i>	<i>Hipotensão, tonteira, cefaleia, hiperpotassemia, diarreia, insônia, dispepsia, dor nas costas, fadiga, congestão nasal, câimbras musculares</i>	<i>Bloqueador dos receptores AT-I da angiotensina II</i>
<i>Magnésio (sulfato)</i>	Hipermagnesemia, <i>flushing</i> , sede, hipotensão, fraqueza muscular, hiporreflexia, arreflexia, depressão respiratória, arritmia cardíaca, parada cardíaca Borramento visual, ataxia Diarreia com a administração via oral (VO)	<i>Íon divalente</i> Anticonvulsivante, laxativo, antiarrítmico Interfere na dosagem de cálcio sérico e urinário
<i>Manitol</i>	Cefaleia, náuseas, vômitos, hiponatremia, sobrecarga volêmica, hiperpotassemia, desidratação Administrar com cautela em ICC e congestão pulmonar Contraindicações: pacientes anúricos, hemorragia intracraniana	<i>Diurético osmótico</i> Potencializa o efeito de outros diuréticos

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
Meperidina	Depressão respiratória, náuseas, vômitos, tonteira, confusão mental, disforia, prurido, constipação, aumenta pressão no trato biliar, retenção urinária, hipotensão e reações alérgicas Dependência e tolerância Administrar com cuidado em pacientes pneumopatas e com doenças gastrointestinais Acúmulo de normeperidina com risco de convulsão	Analgésico opioide Fenotiazinas, IMAO, ADT: aumenta o nível e o efeito Fenotiazinas: diminui o efeito analgésico Anti-histamínicos, aspirina: aumenta o efeito analgésico Clorpromazina, ADT: aumenta a depressão respiratória IMAO: depressão respiratória, delírio, hiperpirexia, convulsões
Metildopa	Hipotermia, ginecomastia (hiperprolactinemia), febre com ou sem disfunção hepatocelular, bradicardia, boca seca, disfunção sexual, Coombs positivo em 25% dos pacientes (dos quais 25% desenvolvem anemia hemolítica), hipertensão de rebote com a retirada abrupta, sedação, depressão respiratória, redução da libido, hepatotoxicidade Leucopenia, trombocitopenia, aplasia de células vermelhas, síndrome <i>lúpus-like</i> , miocardite, fibrose retroperitoneal, pancreatite	Anti-hipertensivo Lítio, IMAO, trazadona: aumenta o nível e o efeito
Metilprednisolona	Retenção de sódio e água, ICC, hipopotassemia, hiperglicemia, alcalose hipocalêmica, hipertensão arterial, diabetes, osteoporose, úlcera péptica, HDA Imunossupressão, infecções, aumenta catabolismo proteico, psicoses Reações alérgicas, anafilaxia (rara) Contra-indicações: vacinas com vírus e bactérias vivas Usar com cautela em caso de doença intestinal inflamatória, gravidez, úlcera péptica ou pacientes pós-operatórios, hipertensos, diabéticos ou com insuficiência renal	Anti-inflamatória hormonal Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, barbitúricos: diminui o efeito e o nível sérico Estrogênio, troleandromicina, macrolídeos: aumenta o efeito e o nível sérico Aspirina, AINE: aumenta risco para úlcera péptica gastrointestinal Ciclosporina: aumenta risco para convulsões Anfotericina B, diuréticos tiazídicos: aumenta perda de K ⁺ Hipoglicemiantes orais, insulina: antagonizam efeitos Diminui o efeito da ciclosporina
Metimazol	Agranulocitose, leucopenia transitória, trombocitopenia Rash cutâneo, púrpuras, urticárias, pápulas. Dor e edema articulares, parestesias, cefaleia, náuseas, queda de cabelos, pigmentação cutânea Alterações das provas de função hepática Raramente, hepatite e glomerulonefrite	Antitireoideano O hipertireoidismo aumenta a sensibilidade à varfarina Não descritas outras interações
Metoclopramida	Fadiga, inquietação, náuseas, diarreia, efeitos extrapiramidais (síndrome parkinsoniana), hipertensão transitória. Aumenta prolactina, podendo levar à ginecomastia em homens ou à amenorreia em mulheres	Antiemético Drogas anticolinérgicas: aumentam efeitos colaterais Diminui a absorção de cimetidina e digoxina Aumenta a absorção de: paracetamol, hidroclorotiazida, etanol, lítio

Metoprolol	<p>Precipitação/agravamento de ICC, bradiarritmias, escape juncional, fadiga, depressão, distúrbios do sono, hiperpotassemia, mascara o reconhecimento de hipoglicemia, constipação, diarreia</p> <p>Retirada abrupta pode causar: hipertensão de rebote, piora de angina, aumento do risco de morte súbita</p> <p>Pode ser usado na DPOC</p> <p>Contraindicações: insuficiência vascular periférica, fenômeno de Raynaud (exacerba sintomas).</p>	<p><i>β-bloqueador.</i></p> <p>Propafenona, cimetidina, alopurinol, metotrexato, hidralazina: aumenta o efeito e o nível sérico</p> <p>Rifampicina, contraceptivos orais, amiodarona, bloqueadores dos canais de cálcio: diminui o efeito e o nível sérico</p> <p>Verapamil: em pacientes com BAV ou IVE, pode resultar em bradicardia, hipotensão ou assistolia</p> <p>Agentes anestésicos como ciclopropano, dietiléster, fluroxane, tricloroetileno, metoxiflurano, enflurano: aumenta o efeito inotrópico negativo</p> <p>Nifedipino, verapamil, nitratos: potencializam o efeito antianginoso</p> <p>Hidralazina, nifedipino: têm o efeito anti-hipertensivo potencializado pelo metoprolol</p> <p>Diminui o <i>clearance</i> da lidocaína</p>
Midazolam	<p>Ganho ponderal, sonolência, distúrbios do sono, <i>rash</i> cutâneo, náuseas, cefaleia, disfunção sexual, vertigem, agranulocitose, reação hepática, irregularidade menstrual. Depressão respiratória e cardíaca, hipotensão</p>	<p><i>Benzodiazepínico.</i> Hipnótico, sedativo, relaxante muscular</p> <p>Ácido valproico, digoxina, dissulfiram, cimetidina, etanol: aumenta o efeito e o nível sérico</p> <p>Metoclopramida, etanol, antiácidos, teofilina: diminui a absorção gastrointestinal</p> <p>Teofilina: diminui o efeito e o nível sérico</p> <p>Diminui o efeito da levodopa</p> <p><i>Inibidor da fosfodiesterase, inotrópico e cronotrópico positivo</i></p> <p>Outras interações não descritas</p>
Milrinona	<p>Hipotensão e síncope</p> <p>Pode exacerbar ou desencadear arritmias ventriculares e angina</p> <p>Trombocitopenia (rara)</p>	
Mononitrato de isossorbida	<p>Cefaleia, náuseas, hipotensão, reações de hipersensibilidade</p> <p>Usar com cautela em pacientes com: glaucoma, hipertireoidismo, anemia grave, traumatismo cranioencefálico recente, hemorragia cerebral</p>	<p><i>Vasodilatador</i></p> <p>Acetilcolina, anti-histamínicos, anti-hipertensivos: aumenta efeito de hipotensão ortostática</p> <p>Simpaticomiméticos: diminui o efeito antianginoso</p>
Morfina	<p>Depressão respiratória, náuseas, vômitos, tonteira, confusão mental, disforia, prurido, constipação, aumenta pressão no trato biliar, retenção urinária, hipotensão, reações alérgicas</p> <p>Dependência e tolerância</p> <p>Administrar com cuidado em pacientes pneumopatas e com doenças gastrointestinais</p>	<p><i>Analgésico opioide</i></p> <p>Fenotiazinas, IMAO, ADT: aumenta o nível e o efeito</p> <p>Fenotiazinas: diminui o efeito analgésico</p> <p>Anti-histamínicos, aspirina: aumenta o efeito analgésico</p> <p>Clorpromazina, ADT: aumenta a depressão respiratória</p> <p>IMAO: depressão respiratória, delírio, hiperpirexia, convulsões</p>

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
<i>N-acetilcisteína</i>	Broncoconstrição por via inalatória (administrar com broncodilatador), <i>rash</i> cutâneo, náuseas, vômitos, diarreia, reação anafilactoide	<i>Mucolítico</i> Diminui o nível de cefalexina, aminoglicosídeos Aumenta o nível de amoxicilina, doxiciclina
<i>Nadroparina</i>	Hemorragias, confusão mental, edema periférico, hipersensibilidade, náuseas, vômitos, angioedema, dor torácica, tonteira, palpitação, urticária, trombocitopenia, anafilaxia, redução da aldosterona e hiperpotassemia Contraindicações: sangramento ativo, ameaça de abortamento, hemorragia intracraniana, hipersensibilidade, HAS grave não controlada, trombocitopenia	<i>Heparina de baixo peso molecular (ação anti-Xa e antitrombínica)</i> O uso concomitante com antiagregantes plaquetários, AINE e fibrinolíticos: aumenta o risco de complicações hemorrágicas
<i>Nalorfina</i>	Síndrome de abstinência, depressão respiratória em altas doses	<i>Antagonista opioide</i> Opioide: antagoniza efeitos
<i>Naloxona</i>	Hipotensão, síndrome de abstinência, taquiarritmias, náuseas e vômitos	<i>Antagonista opioide</i> Opioide: antagoniza efeitos Outras interações não descritas
<i>Neostigmina</i>	Crise colinérgica (dor abdominal, diarreia, sialorreia, bradicardia, sudorese), náuseas, vômitos, dor muscular, fasciculação, fraqueza muscular, hipotensão, bradicardia, depressão respiratória, aumenta secreção bronquial, miose	<i>Anticolinesterásico</i> Laxativos: diminui a absorção gastrointestinal Aminoglicosídeos, oxitetraciclina, lincomicina, clindamicina, quinidina, procainamida, propranolol, lítio, clorpromazina: diminui o efeito
<i>Nifedipino</i>	Tonteiras, hipotensão, cefaleia, <i>flushing</i> , disestesia nos dedos, náuseas, constipação, edema periférico, tosse, chiado e edema pulmonar	<i>Bloqueador dos canais de cálcio</i> <i>Anti-hipertensivo</i> Propranolol: aumenta o efeito e o nível Anti-hipertensivos: aumenta o efeito hipotensor Aumenta o efeito e o nível de ciclosporina, digitálicos, metoprolol, prazosina, quinidina, teofilina
<i>Nimodipino</i>	Hipotensão, <i>rash</i> cutâneo, rubor facial, cefaleia, dor anginosa, taquicardia, bradicardia, febre, tonteira, flebite, fraqueza, desconforto gastrointestinal, insônia, agitação motora, agressividade e sudorese Nefrotóxico com aumento de escórias Aumento de transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil, transferases	<i>Bloqueador dos canais de cálcio</i> Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, cimetidina, ácido valproico: aumenta o nível sérico Drogas anti-hipertensivas: aumenta o efeito hipotensor β-bloqueador: potencializa o efeito inotrópico negativo Interação com drogas incompatível com álcool
<i>Nitroglicerina</i>	Hipotensão, taquicardia, cefaleia, tonteira, fraqueza, náuseas, vômitos, reação anafilática e vagotomia paradoxal	<i>Vasodilatador</i> Outros vasodilatadores: potencializa efeito Sem outras interações significativas

Nitroprussiato de sódio	Acúmulo de tiocianato Acúmulo de cianeto na insuficiência hepática Hipotensão, congestão nasal, fraqueza, tonteira e náusea	Vasodilatador Agentes hipotensores, diuréticos, simpaticolíticos: aumenta o efeito Aumenta o <i>clearance</i> da digoxina
Norepinefrina	Cefaleia, taquicardia, taquiarritmia (TV e FV), crise hipertensiva, AVE hemorrágico e angina	Amina vasoativa α -bloqueadores: hipotensão β -bloqueadores: vasoconstrição com crise hipertensiva, hemorragia cerebral, bradicardia reflexa IMAO, ADT: crises hipertensivas Anestésicos alogenados, digital: aumenta risco de taquiarritmias Incompatível para infusão associada com: teofilina, bicarbonato de sódio, cefalotina, cefoxitina
Omeprazol	Náuseas, vômitos, diarreia, cólica abdominal, cefaleia, tonteira, sonolência, <i>rash</i> cutâneo Elevação transitória das transaminases aumenta a contagem de bactérias e o nível de nitrosamina no estômago, podendo levar a infecções e cânceres gastrointestinais, além de pneumonia nosocomial	Inibidor de H^+, K^+, ATPase Diminui o metabolismo de: fenitoína, diazepam, varfarina
Pancurônio	Taquicardia e hipertensão dependente da dose Não libera histamina Hipotensão, redução do débito cardíaco, taquicardia, bradicardia, prolongamento do bloqueio neuromuscular após infusão prolongada Reduzir dose em paciente com asma e cardiopatia grave	Bloqueador neuromuscular Aminoglicosídeos, clindamicina, polimixina, quinidina, hipnóticos, anestésicos locais, analgésicos narcóticos, lítio: aumenta o efeito Neostigmina: reverte o efeito (atropina)
Pantoprazol		Inibidor da bomba de prótons
Poliestirenos-sulfonato de cálcio	Constipação, anorexia, náuseas, vômitos, e, ocasionalmente, diarreia Hipercalcemia, hipomagnesemia e hiponatremia Hipopotassemia e seus sinais e sintomas	Resina de troca catiônica Antiácidos: alcalose metabólica
Prednisona	Retenção de sódio e água, ICC, hipopotassemia, hiperglicemia, alcalose hipocalêmica, hipertensão arterial, diabetes, osteoporose, úlcera péptica, HDA Imunossupressão, infecções, aumenta catabolismo proteico, psicoses Contraindicações: vacinas com vírus e bactérias vivas Usar com cautela em doença intestinal inflamatória, gravidez, úlcera gástrica, pós-operatórios, hipertensos, diabéticos, insuficiência renal	Anti-inflamatório hormonal Fenitoína, fenobarbital, efedrina, rifampicina: diminui o nível e o efeito Aspirina, AINE e álcool: aumenta possibilidade de sangramento Diuréticos de alça, anfotericina B: potencializam hipopotassemia Estrógenos: aumenta os efeitos (terapêuticos e colaterais) Digital: aumenta possibilidades de arritmias e intoxicação

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Ação/interação
<i>Procainamida</i>	BAV ou bloqueios intraventriculares, TV, bradicardia, FV, hipotensão arterial (devido à infusão rápida), náuseas, vômitos, diarreia e rash cutâneo Síndrome lúpica com fator antinúcleo positivo e com artralgias, mialgias, febre, pleuropericardite (uso prolongado); desaparece com a retirada da droga	<i>Antiarritmico classe IA</i> Amiodarona, cimetidina: aumenta o efeito e o nível sérico Fenotiazinas, ADT: aumenta o efeito
<i>Prometazina</i>	Sedação, tonteira, tinido, prostração, incoordenação, fadiga, borramento visual, diplopia, euforia, nervosismo, insônia e tremores Hiporreflexia, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico, constipação ou diarreia Ressecamento da boca e das vias respiratórias Algumas vezes induz escarro, retenção urinária e disúria	<i>Antialérgico, anti-histamínico</i> Aumenta o efeito sedativo da meperidina Álcool e depressores do SNC: efeito aditivo que atrapalha as habilidades motoras
<i>Propafenona</i>	Depressão miocárdica podendo precipitar ICC, bradiarritmias, BAV, bloqueio sinoatrial e bloqueio intraventricular Agranulocitose e trombocitopenia reversíveis Broncoespasmo, náuseas, vômitos, sabor amargo, visão turva, vertigens, cefaleia, ansiedade, confusão mental, diplopia, fadiga, sintomas extrapiramidais e exantema Hipotensão ortostática em idosos	<i>Antiarritmico classe IC</i> Quinidina, anestésicos locais, β -bloqueadores, ADT, cimetidina: aumenta o efeito e o nível Aumento nível sérico de propranolol, metoprolol, digoxina, anticoagulantes orais
<i>Propiltiouracila</i>	Agranulocitose, prurido, dermatite alérgica, náuseas, dispepsia Hipotireoidismo Artrite, LES, anemia aplásica, hipoprotrombinemia e hepatite aguda	<i>Antitireoidiano</i> Alta ingestão de iodo pode interferir na resposta ao tratamento antitireoidiano Outras interações: não descritas
<i>Propofol</i>	Hipotensão, depressão cardiocirculatória (reduz pré-carga, pós-carga e contratilidade) Depressão respiratória, náuseas, vômitos e cefaleia Dor local, convulsão e bradicardia Anafilaxia (rara) Flebite/tromboflebite (raro)	<i>Anestésico de ação curta</i> Indutor do sono Nenhuma interação descrita

Propranolol	<p>Precipitação/agravamento de ICC, bradiarritmias, escape junctional, fadiga, depressão, distúrbios do sono, hipercalemia, mascara reconhecimento de hipoglicemia, constipação, diarreia</p> <p>Retirada abrupta pode causar: hipertensão de rebote, piora de angina, aumento do risco de morte súbita</p> <p>Contraindicações: insuficiência vascular periférica, ICC, DPOC, asma</p> <p>Superdosagem pode ser tratada com isoproterenol ou glucagon</p>	<p><i>β-bloqueador</i></p> <p><i>Antiarrítmico classe II</i></p> <p>Bloqueador de canais de cálcio, clorpromazina, flecainida, antagonista H2, propafenona, quinidina: aumenta o efeito e o nível sérico</p> <p>Hidralazina: diminui o efeito e o nível sérico</p> <p>Antiácidos, colestiramina: diminui a absorção oral</p> <p>Alopurinol, metotrexato: aumenta biodisponibilidade por VO</p> <p>Aumenta o nível sérico de diazepam, flecainida, lidocaína, nifedipino, nisoldipino</p>
Protamina	<p>Hipotensão, bradicardia, piora da ICC, edema agudo de pulmão não cardiogênico, choque, anafilaxia, náuseas, vômitos, rubor facial, sangramentos, hipertensão pulmonar. Reação anafilactoide (se administrada rapidamente)</p>	<p><i>Antagonista da heparina</i></p> <p>O uso concomitante de insulina aumenta o risco de reação de hipersensibilidade</p>
Quinidina	<p>Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia e trombocitopenia imunomediada</p> <p>Raramente: hepatite, depressão da medula óssea, síndrome lúpica</p> <p>Cinchonismo (cefaleia e zumbido), relacionado com o aumento sérico da quinidina</p> <p><i>Torsades de pointes</i>, TV, FV</p> <p>Pode exacerbar ICC ou bloqueios (BAV), redução da acuidade auditiva, distúrbios visuais, confusão, delírio, coma, <i>rash</i>, febre, anemia hemolítica</p>	<p><i>Antiarrítmico classe IA</i></p> <p>Bloqueador H2, amiodarona, bloqueador de canais de cálcio: aumenta o efeito e o nível sérico</p> <p>Rifampicina, fenobarbital, fenitoína: diminui o efeito e o nível sérico</p> <p>Aumenta o nível sérico de desipramina, imipramina, propafenona, propranolol, digoxina, digitoxina</p>
Reteplase	<p>Contraindicações: sangramento ativo, trauma recente há cerca de 24h, neurocirurgia há 2 meses</p> <p>RCP prolongada (> 10min), neoplasia do SNC, gestação, suspeita de dissecação de aorta</p>	<p><i>Fibrinolítico</i></p>
Rt-PA	<p>Febre, calafrios, cefaleia, náusea, vômitos, lombalgia, mialgias, hipotensão, taquicardia ou bradicardia ocasionais</p> <p>Reações alérgicas (exantema, rubor, urticária, dispneia, reação anafilática, polineuropatia)</p> <p>Hemorragias (gastrointestinal, hepática, de trato gênito-urinário, retroperitonal, do SNC), hemorragias intramiocárdicas, arritmia de reperfusão, SDRA, aumento transitório de transaminases e bilirrubinas</p> <p>Contraindicações: hemorragias, AVE recente, cirurgia intracraniana ou intraespinal, neoplasia intracraniana conhecida</p> <p>HAS grave e incontrolável (PA diastólica \geq 110mmHg). Distúrbio de coagulação incontrolável, reações alérgicas prévias graves à estreptoquinase</p> <p>Dissecação aórtica, pericardite aguda</p>	<p><i>Ativador tissular do plasminogênio</i></p> <p>Anticoagulantes, antiagregantes plaquetários: aumenta o efeito</p>

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Efeitos colaterais
Salbutamol	Tremor, <i>flushing</i> , agitação, palpitação, psicose, ansiedade, dor muscular, cefaleia Angina, pode desencadear isquemia miocárdica ESV Hipocalemia, em altas doses	β -agonista, broncodilatador Aminofilina: provavelmente aumenta efeito broncodilatador Diuréticos de alça: potencializam hipopotassemia
Sinvastatina	Dor abdominal, constipação intestinal, flatulência, cefaleia, astenia, náuseas, vômitos, miopatias, câimbras, erupções cutâneas, alopecia, tonteira, pancreatite, neuropatia periférica, anemia, artrite, rabdomiólise, síndrome <i>lúpus-like</i> Contraindicações: hipersensibilidade à droga, doença hepática ativa, elevação inexplicável das transaminases, gravidez e lactação	Antidislipidêmico Aumenta o efeito dos anticoagulantes
Sotalol	Precipitação/agravamento de ICC, bradiarritmias, escape juncional, fadiga, depressão, distúrbios do sono, hiperpotassemia, mascara reconhecimento da hipoglicemia, constipação, diarreia Retirada abrupta pode causar: hipertensão de rebote, piora da angina, aumento do risco de morte súbita Prolonga QT Efeito pró-arritmico em 5 a 20% Contraindicações: insuficiência vascular periférica, ICC, DPOC, asma Superdosagem pode ser tratada com isoproterenol ou glucagon	β -bloqueador Antiarrítmico classe II Bloqueador de canais de cálcio, clorpromazina, flecainida, antagonistas H2, propafenona, quinidina: aumenta o efeito e o nível sérico Hidralazina: diminui o efeito e o nível sérico Antiácidos, colestiramina: diminui a absorção oral Alopurinol, metotrexato: aumenta biodisponibilidade por VO Aumenta o nível sérico de diazepam, flecainida, lidocaína, nifedipino, nisoldipino
Sucralfato	Constipação, boca seca, tonteira, náuseas, vômitos, cefaleia, urticária, <i>rash</i> Raros: formação de bezoar gástrico, intoxicação por alumínio, hipofosfatemia	Protetor da mucosa gastroduodenal Antiácidos: diminui o efeito (devem ser administrados 30min antes ou após o sucralfato) Sucralfato reduz a absorção e nível de: ciprofloxacino, norfloxacino, teofilina, tetraciclina, fenitoína, digoxina, amitriptilina
Teofilina	Náuseas, vômitos, azia, irritabilidade, insônia, tremor, convulsões e arritmias cardíacas (taquicardia sinusal, TV, taquicardia atrial multifocal, FA, TPSV) Hiperglicemia, hipofosfatemia, hipercalcemia, acidose metabólica e hipopotassemia	Broncodilatador Carvão ativado, cigarro, moracizina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamazepina: diminui o efeito e o nível sérico Ticlopidina, bloqueador de canais de cálcio, dissulfiram, antagonistas de receptores H2, mexiletina, contraceptivos orais, quinolonas, eritromicina: aumenta o efeito e o nível sérico Propranolol: antagoniza o efeito Potencializa o efeito hipotensor do nitroprussiato de sódio

<i>Ticlopidina</i>	Diarreia, cólica abdominal, rash cutâneo, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose, púrpura trombocitopênica trombótica, hemorragias gastrointestinais, hepatite medicamentosa, icterícia colestática e reações imunológicas (raras)	<i>Antiagregante plaquetário</i> Outros antiagregantes plaquetários, varfarina, AINE: aumenta o efeito com aumento da possibilidade de sangramento Aumenta o efeito e o nível de teofilina, digoxina
<i>Tiopental</i>	Depressão respiratória (concentração sérica = 0,5 a 0,3mcg/mL) Depressão do SNC, sonolência, vertigem, náuseas, vômitos, diarreia, euforia, excitação e irritabilidade Excitação paradoxal, principalmente em idosos e pacientes debilitados Mialgia localizada ou difusa, neuralgia e artralgia Reações alérgicas, principalmente em pacientes com atopias (síndrome de Stevens-Johnson, angioedema) Hipotensão/choque em infusão intravenosa rápida Contraindicações: porfirias	<i>Barbitúrico/hipnótico</i> Depressão do SNC, álcool, anti-histamínico, isoniazida, metilfenidato, IMAO: aumenta a depressão do SNC Cloranfenicol, sulfonimidas: aumenta o efeito e o nível sérico Tetraciclina e varfarina: diminui o efeito e o nível sérico Diminui o efeito e o nível sérico de cloranfenicol, griseofulvina, contraceptivos orais, quinidina Potencializa a hepatotoxicidade de anestésicos inalatórios
<i>Uroquinase</i>	Febre, calafrios, cefaleia, náuseas, vômitos, lombalgia, mialgia, hipotensão, taquicardia ou bradicardia ocasionais Reações alérgicas (exantema, rubor, urticária, dispneia, reação anafilática, polineuropatia) Hemorragias (do trato gastrointestinal, hepática, genito-urinário, retroperitoneal, SNC), hemorragias intramiocárdicas Arritmias de reperfusão, SDRA, aumento transitório de transaminases e bilirrubinas O tempo de protrombina deve ser feito 3 a 4h após a administração, e mantido mais que duas vezes o controle Contraindicações: hemorragias, AVE recente, cirurgia intracraniana ou intra-espinhal, neoplasia intracraniana conhecida HAS grave e incontrolável (pressão arterial [PA] diastólica \geq 110mmHg). Distúrbio de coagulação incontrolável, reações alérgicas prévias graves à estreptoquinase Dissecção aórtica, pericardite aguda	<i>Trombolítico</i> Aspirina, dextrana, heparina, varfarina, outros antiplaquetários: aumenta o efeito e a possibilidade de sangramento
<i>Vasopressina</i>	Vasoconstrição com palidez cutânea, náuseas, erupções, cólicas, tremores, tonteira, cefaleia Isquemia miocárdica, angina, IAM, arritmia Sudorese, broncoespasmo, vertigem Vasoconstrição periférica acentuada, com gangrena Intoxicação por água, hipertensão arterial, ICC Reações alérgicas (urticárias, anafilaxia) Intranasal = rinorreia, congestão nasal, prurido, ulceração e edema de mucosa nasal Contraindicações: insuficiência coronariana, insuficiência renal, alergia à droga	<i>Hormônio antidiurético</i> Ureia, clofibrato, fludrocortisona, AINE, carbamazepina, clorpropamida: aumenta o efeito antidiurético Lítio, adrenalina, heparina, álcool: diminui o efeito antidiurético

(Continua)

Tabela 34.2 – Drogas utilizadas em terapia intensiva (Continuação)

Droga	Efeitos colaterais	Efeitos colaterais
Varfarina	Hemorragias (pequenas e volumosas, frequentemente no trato urinário, no tubo digestivo e no SNC, podendo ocorrer em outros locais) Necrose cutânea: ocorre aproximadamente dez dias após o início do tratamento (raro) Alopecia, púrpura (raras) Superdosagem: usar vitamina K (5mg para intoxicação média e 10 a 20mg para casos mais graves)	<i>Anticoagulante oral</i> <i>Derivado cumarínico</i> Antiagregantes plaquetários, clofibrato, cefalosporina, fenilbutazona, propoxifeno, paracetamol, eritromicina, cotrimazol, metronidazol, cetoconazol, amiodarona, β -bloqueadores, contraceptivos orais, tamoxifeno: aumenta o efeito e o nível sérico Espironolactona, cimetidina, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, cloestiramina: diminui o efeito e o nível sérico Vitamina K: antagoniza efeito do varfarina
Verapamil	Hipotensão, bradicardia, BAV, constipação, cefaleia, tonteira, edema periférico Depressão miocárdica, pode precipitar ou piorar ICC Contra-indicações: doença do nó sinusal, BAV (exceto de 1º grau), fração de ejeção de ventrículo esquerdo < 30%, síndrome de pré-excitação, TV complexas	<i>Bloqueador dos canais de cálcio</i> <i>Antiarritmico</i>

Adaptado de Ratton³.

REFERÊNCIAS

1. KNOBEL, E. **Condutas no paciente grave**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006**. Brasília, 2008.
3. RATTON, J. L. A. **Ratton: emergências médicas e terapia intensiva**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 822-872.

LEITURA COMPLEMENTAR

CORRER, C. J. et al. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 43, n. 1, p. 55-62, 2007.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 41-43, 111-114.

HAMMES, J. Á. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidade de terapia intensiva. **Rev. Bras. Ter. Intensiva.**, v. 20, n. 4, p. 349-354, 2008.

JANKEL, C. A.; SPEEDIE, S. M. Detecting drug interactions: a review of the literature. **DICP.**, v. 24, n. 10, p. 982-989, 1990.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia**. São Paulo: McGraw-Hill, 2008. p. 932-941.

PEREIRA, G. J. S. Estudo de utilização de medicamentos na clínica médica. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 3, p. 271-297, 2008.

ROSSIGNOLI, P. S.; GUARIDO, C. F.; CESTARI, I. M. Ocorrência de interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva: avaliação de prescrições médicas. **Rev. Bras. Farm.**, v. 87, n. 4, p. 104-107, 2006.

SILVA, N. M. O. et al. Avaliação em potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internados, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 31, n. 2, p. 171-176, 2010.

STREETMAN, D. S. Metabolic basis of drug interactions in the intensive care unit. **Crit. Care Nurs. Q.**, v. 22, n. 4, p. 1-13, 2000.

Índice Remissivo

A

Abciximabe, 268
Absorção, 4, 478
Acalásia, 282
Acatisia, 124
Acetilcolina, 32, 47, 61, 64, 98, 274
 hidrólise, 72
Acetilcolinesterase, 63, 100
Acidente
 ofídico, 445
 vascular encefálico
 hemorrágico, 141
 isquêmico, 137, 263
Acidificação, 431
Ácidos, 436
 acetilsalicílico, 42
 all-trans-retinoico, 213
 araquidônico, inibidores, 176
 clorídrico, 274
 γ -aminobutírico, 29, 80
 propionícos, 43
 valproico, 164
Acidose, 418
Adenosina, 205, 493
 disfosfato, 263
Administração
 inalatória, 6
 intra-arterial, 5
 intracardíaca, 6
 intradérmica, 5
 intramuscular, 5
 intranasal, 6
 intraóssea, 6
 intratecal subaracnóidea, 6
 intrauterina, 6
 intravenosa, 5
 oftálmica, 6
 oral, 4
 ótica, 6

Administração (*cont.*)
 peniana ureteral, 6
 peridural epidural, 6
 retal, 5
 subcutânea, 5
 sublingual, 5
 transdérmica, 5
 vaginal, 6
Agentes
 anestésicos, 482
 antiarrítmicos, 193
 anticolinérgicos, 172
 antiplaquetários, 143
 broncodilatadores, 169
 nefrotóxicos, 457
 protetores da mucosa, 276
Agonistas
 β -adrenérgicos, 190
 muscarínicos, 66
Agranulocitose, 126
Albumina, 412
Alcalinização, 431
Alcaloides da vinca, 215
Alcalose, 418
Álcool, 220
 metílico, 437
Alentuzumabe, 212, 394
Alimentação, 471
Alteplase, 141, 247
Alterações
 eletrolíticas, 416
 farmacodinâmicas, 481
Amantadina, 157
Aminoácidos inibitórios excitatórios, 28
Aminofilina, 493
Aminoglicosídeos, 293, 301, 457
Amiodarona, 203, 218, 493
Analgesia, 471
Anemia, 414
Anestesia, 98

Anfetaminas, 23, 160
 Anfotericina B, 219, 344, 458
 Angiotensina, enzima conversora, 11
 Anidulafungina, 349
 Animais
 aquáticos, 446
 peçonhentos, 445
 principais complicações, 449
 Ânions, 16
 Antagonistas
 dos receptores H₂, 275
 muscarínicos, 67
 receptores muscarínicos, 68
 Antiácidos, 276
 Antiarrítmicos, 200, 217
 Antibióticos, 292, 316
 β -lactâmicos, 296, 316
 poliênicos, 344
 principais grupos, 296
 Antibioticoterapia, 437
 Anticoagulação transitória, 233
 Anticoagulantes, 145, 440, 484
 injetáveis, 236
 orais, 235
 Anticolinérgicos, 162
 intoxicação, 216
 superdosagem e toxicidade, 70
 Anticolinesterásicos, 70, 107
 ação, 71
 Anticonvulsivantes, 149, 163
 Anticorpos, 392
 antiendotoxina, 354
 Antidepressivos, 157
 atípicos, 160
 tricíclicos, 158, 482
 intoxicação, 216
 Antieméticos, 429
 Antiesquizofrênicos, 121
 Anti-hipertensivos, 139, 142, 219
 Anti-histamínicos, 433
 Anti-inflamatórios, 174
 não esteroidais, 41, 275, 460, 486
 Antimetabólicos e antiproliferativos, 384
 Antimicrobianos, 219, 290
 Antineoplásicos, 208
 Antipiréticos, 41
 Antiplaquetários, 139, 148, 264
 Antipsicóticos, 121, 122, 155
 Aspectos farmacocinéticos, 126
 classificação, 122
 efeitos, 123
 mecanismo de ação, 122
 usos clínicos, 127
 Antirretrovirais, 461
 Antitrombinas, 234

Antivirais, 461
 Antraciclinas, 208
 Aranhas, 446
 Arritmias, 198
 cardíacas, 246
 combate, 200
 tratamento, 193
 Arsênio, trióxido, 216
 Arteméter, 339
 Artemisinina, derivados, 338
 Artesunato, 338
 Artrite reumatoide, 376
 Asma, 174
 Aspartato, 30
 Assistolia, 69
 Ataque isquêmico transitório, 142
 Aterogênese humana, 262
 Ativação plaquetária, 258
 Atracúrio, 102, 493
 Atropina, 67, 68, 494
 Automatismo, 196, 198
 Azatioprina, 384
 Azimilida, 204

B

Barbitúricos, 7, 113, 153, 219, 433
 Bases, 436
 Basiliximabe/daclizumabe, 395
 Basófilos, 366
 Benzodiazepínicos, 30, 67, 80, 112, 121, 152, 218, 482
 Betabloqueadores, 219, 435
 Beta-lactamases, 321
 Betanecol, 66
 Bevacizumabe, 212
 Bicarbonato de sódio, 494
 Biodisponibilidade, 4, 9, 478
 Bleomicina, 216
 Bloqueadores, 101
 α -adrenérgicos, 484
 β -adrenérgicos, 484
 de canais de cálcio, 220, 484
 dos receptores de angiotensina, 220
 neuromusculares, 98
 características, 106
 Bloqueio
 cardíaco, 200
 neuromuscular, 100
 complicações, 106
 monitorização, 105
 prolongado, 107
 reversão, 107
 Bombas
 de prótons, inibidores, 276
 de sódio/potássio, 195
 Bortezomibe, 216

Bradicardia paradoxal, 69
 Bromocriptina, 156
 Broncoaspiração, 429
 Broncodilatadores, 218
 β_2 , 170
 β -adrenérgicos, 170
 Broncoespasmo, 177
 Bronquiolite, 169
 Bussulfano, 213
 Butiferas, 122
 Butirilcolinesterase, 64
 Butirofenonas, 156

C

Cálcio
 bloqueadores, 436
 de cálcio, 496, 497
 Canais iônicos, 11
Candida, 341
 Candidemia, 342
 Candidíase, 341
 cardíaca, 343
 disseminada,
 crônica, 343
 lesões cutâneas, 342
 invasiva, 342
 musculoesquelética, 343
 ocular, 342
 pulmonar, 343
 renal, 342
 Capecitabina, 214
 Carbacol, 66
 Carbamatos, 73, 440
 Carbamazepina, 163
 Carbapenêmicos, 309
 Carbidopa, 18
 Carboplatina, 212
 Cardiomiopatia, 145
 Cardiotoxicidade, 208
 Carvão ativado, 154, 429
 Carvedilol, 206
 Cascata
 de coagulação, 225, 242, 234
 de prescrição, 487
 Caspofungina, 347
 Catárticos, 430
 Catecolaminas, 47, 399
 liberação, 19
 recaptação, metabolismo, 21
 síntese, armazenamento, 18
 Cátions, 16
 Cáusticos, 429, 436
 Cefalosporinas, 298
 Células
 dendríticas, 366
 Células (*cont.*)
 parietais, 273
 pépticas, 273
 Cetoconazol, 176
 Cetuximabe, 212
 Choque, 225
 circulatório, 449
 séptico, 174, 176, 290, 370
 Ciclofosfamida, 212
 Ciclo-oxigenase, inibidores, 264
 Ciclosporina, 381, 458
 Cisatracúrio, 103
 Cisplatina, 212, 459
 Citocinas, 37
 inibidores, 354
 Clindamicina, 306, 340
 Clonidina, 51
 Clopidogrel, 266
 Cloreto de potássio, 494
 Clorpromazina, 121
 Clozapina, 122, 155
Cluster de diferenciação, 366
 Coagulação sanguínea, 233, 242
 Coagulopatia, 416
 Cocaína, 161, 220, 435
 Colina, 66
 Colinesterase, 72
 carbamoilada, 73
 com ligação fósforo-éster, 73
 reativadores, 74
 Colonização, 290
 Complexo de Golgi, 17
 Componentes sanguíneos, 408
 Concentrado
 de fator IX, 413
 de fator VIII, 413
 de hemácias, 408
 de plaquetas, 409
 Conexinas, 206
 Congestão, 185
 Conjugação, 320
 Constipação intestinal, 283
 Contaminação, 290
 Contraste radiológico, 459
 Controle glicêmico, 471
 Coração
 ativação elétrica, 194
 potencial de ação, 194
 propriedades, 193
 Corticosteroides, 172, 175
 inalatórios, 172
 Corticotropina, hormônio liberador, 399
 Cortisol, 400
 Creatinina, *clearance*, 480

Crioprecipitado, 411
 Crise epiléptica, 110
 Critério de Beer, 487
 Curare, 98

D

Dabigatrana, 146
 Dantroleno, 157
 Débito cardíaco, aumento, 414
 Deficiência terapêutica, 468
Delirium, 121, 128, 155
 diagnóstico, 131
 etiologia, 130
 fisiopatologia, 129
 tratamento, 131
Denileucina diftitox, 213
 Depressão, teoria monoamínica, 22
 Depuração, 8
 Desacetil lanatosídeo, 205
 Desanatibe, 214
 Desidrogenase alcoólica, 437
 Dexametasona, 494
 Dexmedetomidina, 84, 219
 cloridrato, 494
 Diarreia, 284
 Diazepam, 81, 112
 Diazepínicos, 434
 Dibenzepinas, 155
 Difusão
 aquosa, 3
 facilitada, 3
 lipídica, 3
 Digitálicos, 205
 Digoxina, 205, 220
 Dipirona, 41
 Discinesia tardia, 124
 Disfunção
 endotelial, 225
 microcirculatória, 227
 mitocondrial, 229
 sistólica, 185
 Disopiramida, 202
 Disóxia, 226
 Dissulfiram, 18
 Distonias agudas, 124
 Distúrbios eletrolíticos, 431
 Diurese forçada, 431
 Diuréticos, 185, 220, 485
 de alça, 186
 Dobutamina, 51, 190, 494
 Docetaxel, 215
 Doença
 de Parkinson, 25, 33, 124
 do refluxo gastroesofágico, 282
 pulmonar obstrutiva crônica, 69, 169, 174

Doença (*cont.*)
 respiratória exacerbada pela aspirina, 177
 valvular cardíaca nativa, 145
 Dofetilida, 204
 Domínio
 de acoplamento, 11
 efetor, 11
 Dopamina, 123, 494
 armazenamento, 26
 liberação, 27
 recaptação, 28
 receptores, 27
 síntese, 26
 Dosagem, ajuste, 488
 Doxazosina, 55
 Drogas
 antiepiléptica, 111, 114
 antifúngicas, 344
 efeitos adversos, 468
 imunossupressoras, 380
 reação adversa, 486
 trombolíticas, 244
 Dronedarona, 206
 D-tubocurarina, 98

E

Ecotiopato, 70
 Edrofônio, 70, 108
 Elastase neutrofilica, inibidores, 176
 Eliminação
 hepática, 479
 renal, 480
 Embolia
 pulmonar, 234
 sistêmica, 145, 245
 Êmese provocada, 428
 Encainida, 202
 Endocitose, 4
 Endotélio, 225, 366
 vascular, 259
 Enterobactérias, 331
 Enterococos, 329
 Envelhecimento, 479
 Envenenamentos, 425
 Eosinofilia, 177
 Eosinófilos, 366
 Epidoflotoxinas, 215
 Epinefrina, 50, 495
 Eptifibatida, 269
 Equação
 de Cockcroft-Gault, 488
 de Henderson-Hasselbalch, 3
 Equilíbrio, estado, 9
 Equinocandinas, 347
 Equipe multidisciplinar, 469

Eritrócitos, 408
 Erlotinibe, 214
 Ertapeném, 219
 Escala
 de coma
 de Glasgow, 428
 de Reed, 433
 de Ramsay, 80
 Esclerose sistêmica, 378
 Escopolamina, 67, 68
 Escorpiões, 446
 Escorpionismo, 449
 Esôfago, 282
 Esquizofrenia, 121
 Estômago, 282
 Estreptocinase, 244, 495
 Estreptococos, 330
 Estricnina, 440
 Esvaziamento gástrico, 429
 retardado, 282
 Etilenoglicol, 438
 Everolimo, 386
 Excreção, 7
 Exocitose, 4
 Extração, aumento, 414

F

Falência hemodinâmica, 183
 Fármaco, 3
 transportadores, 502
 Farmacocinética, 3, 391, 401, 469, 478
 Farmacodinâmica, 3, 10
 Farmacogenética, 10
 Farmacologia, 3
 geriátrica, 478
 Fast Hug, 470
 Fator
 de von Willebrand, 258
 transcrionais, 11
 Febre, 36
 Fenilalanina, 130
 Fenilefrina, 51
 Fenitoína, 112, 163, 495
 Fenobarbital, 113, 495
 Fenotiazínicos, 122
 Fenoxibenzamina, 54
 Fentanila, 82, 495
 Fentolamina, 54
 Fibras
 de Purkinje, 193
 pré-ganglionares, 62
 Fibrilação atrial, 145
 Fibrinogênio, 258
 Fibrinólise, 243
 Filtração glomerular, taxa, 455

Fisostigmina, 70
 Flecainida, 202
 Fluconazol, 346
 Flumazenil, 82, 153, 495
 Fluoroacetato de sódio, 440
 Fluoroquinolonas, 303
 Fluxo sanguíneo cerebral, 141
 Fosfenitoína, 112
 Fosfolipídios plaquetários, 485

G

Gabapentina, 115
 Gânglio ciliar, 62
 Gastrina, 274
 Gastroprofilaxia, 280
 Gefitinibe, 214
 Germes multirresistentes, 308
 Glicemia, 148
 Glicilciclinas, 305
 Glicina, 30
 Glicocorticoides, 388, 399
 Glicoinsulinoterapia, 496
 Glicopeptídeos, 311
 Glicoproteínas IIb/IIIa, 263
 Globulina antitimócitos, 393
 Glucantime, 219
 Glutamato, 30
 Gonococos, 330
 Granulócitos, 366, 412
 Guanilatociclase, 11

H

Haloperidol, 122, 218, 496
 Heliox, 173
 Hematócrito, 408
 Hemocomponentes, 408
 Hemoderivados, 408
 Hemodiálise, 431
 Hemodinâmica intraglomerular, 455
 Hemofiltração, 431
 Hemoperfusão, 431
 Hemorragias, 246
 digestivas, 276
 gastrointestinal, 471
 intraparenquimatosa, 147
 subaracnoide, 147
 Hemostasia, 147, 234, 242
 primária, 258
 Heparinas, 140, 233
 de baixo peso molecular, 496
 não fracionada, 496
 padrão, 236
 Herbicidas, 440
 Hexametônio, 19

Hidralazina, 496
 Hidrocortisona, 24, 392
 Hidróxido de sódio, 436
 Himenópteros, 446
 Hioscina, 67
 Hipercalemia, 416
 Hiperglicemia, 138
 Hipersensibilidade, reações, 374
 Hipertensão, 138
 intracraniana, 146
 Hipertermia, 36, 138
 maligna, 107
 Hipnóticos, 152
 Hipocalcemia, 418
 Hipocalemia, 416
 Hipoglicemia, 138
 Hipoglicemiantes, 143
 Hipolipemiantes, 143
 Hipomagnesemia, 418
 Hipotálamo, 36
 Hipotensão, 138
 Histamina, 33
 Homeostase térmica, 35

I

Ibuprofeno, 43, 176
 Ibutilida, 204
 Idoso, 477
 Ifosfamida, 213
 Íleo paralítico, 162, 284
 Imatinibe, 213
 Imipeném + cilastatina, 219
 Impregnação neuroléptica, 123
 Imunoglobulina, 413
 Imunologia, 364
 Inativação enzimática, 321
 Infarto agudo do miocárdio, 478
 Infecção
 comunitária, 290
 fúngicas, 341
 hospitalar, 290
 Inflamação, 456
 Inibidores, 157
 da calcineurina, 381
 da enzima conversora de angiotensina, 220, 461
 da monoamino-oxidase, 25, 217
 da proteína-alvo da rapamicina, 386
 da recaptação de serotonina-norepinefrina, 25
 de topoisomerase, 215
 disfosfato de adenosina, 265
 Inotrópicos, 189
 Instabilidade hemodinâmica grave, 104
 Insuficiência
 cardíaca, 184, 375

Insuficiência
 cardíaca (*cont.*)
 aguda, 181
 renal
 aguda, 449, 455
 crônica, 458
 respiratória aguda, 449
 Insulina regular, 496
 Interações
 farmacocinéticas, 502
 farmacodinâmicas, 504
 medicamentosas, 488, 501
 Interferon, 213
 Interleucinas, 213
 Intestinos, 283
 Intoxicação, 151, 427
 atendimento inicial, 428
 fases, 432
 Intubação orotraqueal, 104
 I-penicilinas, 296
 Ipeca, xarope, 429
 Ipratrópio, 68
 Irrigação intestinal total, 430
 Isoleucina, 130
 Isoproterenol, 51
 Isquemia miocárdica, 194

J

Junção
 colinérgica, 63
 neuromuscular, 98

L

Lamotrigina, 114
 Lapatinibe, 214
 Lei de difusão de Fick, 3
 Lenalidomida, 215
 Lepidópteros, 446
 Lesão aterosclerótica, desenvolvimento, 259
 Leucina, 130
 Leucopenia, 126
 Leucotrienos, 176
 Levodopa, 157
 Levosimendana, 191, 496
 Lidocaína, 202, 496
 Limiar convulsivo, 111
 Linfócitos
 B, 369
 T, 366
 Lipopeptídeos, 310
 Lítio, 220
 Lorazepam, 112
 Lúpus eritematoso
 disseminado, 177
 sistêmico, 174, 376

M

Macrolídeos, 305
 Magnésio, sulfato, 173, 206, 497
 Malária, 336
 Mal epiléptico, 110
 etiologia, 111
 não convulsivo, 115
 refratário, 113
 Manitol, 497
 Marca-passo, atividade, 198
 Mecamilamina, 19
 Mediadores lipídicos, 355
 Medicação, erros, 468
 Medicina transfusional, 407
 Meia-vida, 9
 Memória imunológica, 364
 Meningococos, 330
 Metabolismo, 479
 Metacolina, 66
 Metildopa, 51
 Metilprednisolona, 175, 497
 Metionina, 130
 Metoclopramida, 24
 Metoprolol, 497
 Metotrexato, 387
 Metronidazol, 308
Miastenia gravis, 70
 Micafungina, 349
 Micetismo, 67
 Micofenolato de mofetila, 385
 Microangiopatia trombótica, 456
 Microbiota, 290
 Microcirculação, controle, 226
 Microrganismos anaeróbios, 306
 Midazolam, 81, 114, 497
 Milrinona, 190, 497
 Miocárdio, resposta contrátil, 194
 Mirtazapina, 160
 Mitomicina, 215
 Moléculas transdutoras, 11
 Monobactâmicos, 301
 Monocordil, 497
 Monóxido de carbono, 438
 Morfina, 497
 Muromonabe CD3, 395

N

Naloxona, 498
 Necrose tubular aguda, 457
 Nefrite intersticial, 456
 Nefropatia por cristais, 456
 Nefrotoxicidade, 455
 Nefrotoxinas, 455
 Neostigmina, 70, 108

Nervo

 facial, 62
 oculomotor, 62
 vago, 62
 Nesiritida, 188
 Neurolépticos, 121, 155, 434
 interações medicamentosas, 126
 Neurônios adrenérgicos, 48
 Neuropeptídeos, 17
 Neuroproteção, 140
 Neurotransmissão, 63
 adrenérgica, 18
 dopaminérgica, 25
 serotoninérgica, 22
 Neurotransmissores, 15, 61
 Neutrófilos, 366
 Nilotinibe, 213
 Nitroglicerina, 187, 498
 Nitroprussiato de sódio, 188
 Norepinefrina, 50, 61, 228, 498
 Normograma de Rumack-Matthew, 432
 Núcleo de Edinger-Westphal, 62

O

Olanzapina, 122
 Opioides, 82, 154, 220, 434
 Organoclorados, 440
 Organofosforados, 70, 108, 439
 Órgãos, transplante, 372
 Óxido nítrico, 226, 259
 inibidores, 356
 Oxigênio, espécies reativas, 262
 Oximas, 74
 Oxitrópio, 68

P

Paclitaxel, 215
 Pancreatite, 371
 Pancurônio, 101, 498
 Para-aminofenóis, 43
 Paracetamol, 43, 432
 Parkinsonismo, 434
 medicamentoso, 124
 P-clorofenilalanina, 23
 Penicilina, 289, 316
 G procaína, 219
 Pentobarbital, 113
 Pentostatina, 216
 Pepsina, 274
 Perfusão, 185
 Pesticidas, 439
 Petróleo, derivados, 436
 Pilocarpina, 66
 Pirazolonas, 41

Pirenzepina, 68
 Piridostigmina, 108
 Plantas
 alergênicas, 441
 cáusticas, 441
 com proteínas tóxicas, 445
 Plaquetas, 234, 258
 mediadores inflamatórios, 259
 Plasma fresco congelado, 410
 Pleurite lúpica, 177
 Pneumocistose, 174, 176
 Pneumococos, 329
 Polifarmácia, 487, 501
 Polimixinas, 312
 Politrauma, 371
 Potássio, fosfato ácido, 495
 Pralidoxima, 74
 Prazosina, 55
 Prednisona, 390
 Prescrição
 do paciente, 467
 eletrônica, 469
 erros, 468
 Pressão
 arterial, 185
 intracraniana, controle, 104
 Procainamida, 202, 217
 Prometazina, 122
 Propafenona, 202
 Propofol, 83, 114, 219, 499
 Propranolol, 56
 Prostaciclina, 263
 Prostaglandina E1, 175
 Protamina, cloridrato, 498
 Proteases de membrana, 11
 Proteínas G, 11
 Proteinoquinases, 11
 Protrombina, tempo, 236
 Pseudocolinesterase, 102
 Psicoanalépticos, 151
 Psicodislépticos, 151, 162
 Psicolépticos, 151

Q

Quetiapina, 122
 Quimioterápicos, 208, 486
 não antracêlicos, 211
 Quinidina, 202, 217
 Quinina, 337

R

Rabdomiólise, 456
 Raticidas, 440
 Recaptação, metabolismo, 24

Receptor, 10
 adrenérgicos, 20, 48, 190
 agonistas, 49
 antagonistas, 49
 colinérgicos, 63, 64
 controle, 11
 das glicoproteínas IIb/IIIa, inibidores, 267
 mecanismo de funcionamento, 11
 muscarínicos, 64
 nicotínicos, 63, 100
 Reentrada, 199
 Reflexos viscerais, 61
 Regulação térmica, 36
 Relação dose-resposta, 12
 Remifentanila, 499
 Reserpina, 18, 24
 Resistência, 317
 adquirida, 318
 bacteriana, 316
 cromossômica, 319
 grupos bacterianos, 329
 induzida, 320
 mecanismos
 bioquímicos, 321
 de aquisição, 319
 medidas de controle, 332
 natural, 318
 transferível, 319
 Resposta imunológica, 364
 Reteplase, 248
 Risperidona, 122, 156
 Ritmo sinusal, 193
 Rituximabe, 212, 393
 Rocurônio, 102, 499

S

Salbutamol, 171
 Salicilatos, 42, 431
 Sangue total, 408
Screening toxicológico, 427
 Secreção ácida gástrica, 273
 Sedação, 471
 Sedativos, 79, 152, 218
 Segmentos
 sacrais, 62
 ST, 265
 elevação, 251
 Seps, 176, 290, 369, 402
 fisiopatologia, 351
 grave, 290
 imunoterapia anti-inflamatória, 353
 Sequelas motoras, 150
 Sequestro iônico, 4
 Serotonina, 129
 liberação, 23

- Serotonina (*cont.*)
 recaptação, 24
 inibidores seletivos, 159
 receptores, 24
 Serpentes, 446
Set point hipotalâmico, 36
Shunts microcirculatórios, 228
 Síndrome
 anticolinérgica, 162
 colinérgica, 69, 439
 coronarianas agudas, 263
 da angústia respiratória aguda, 174, 226
 da disfunção microcirculatória e mitocondrial, 226
 da infusão de propofol, 84
 da resposta inflamatória sistêmica, 225
 da retirada, 482
 de Cushing, 130
 de desregulação dopaminérgica, 27
 de infiltrado pulmonar, 177
 de Wolff-Parkinson-White, 200
 do excesso de treinamento, 22
 extrapiramidal, 123
 maligna dos antipsicóticos, 125
 miopática quadriplégica aguda, 107
 neuroléptica maligna, 125, 156, 434, 483
 pós-trombótica, 234
 serotoninérgica, 160, 483
 toxicológicas, 427
 Sirolimo, 386
 Sistemas
 de coagulação, inibidores, 356
 fibrinolítico, 243
 imunológico, 364
 nervoso, 61
 autônomo, 20, 47, 61
 central, 15, 52, 79, 429
 drogas atuantes, 481
 organização, 62
 parassimpático, 47
 estimulação, 64
 simpático, 47
 Sivelestate, 176
 Sobrecarga volêmica, 185
 Sódio
 hipoclorito, 436
 nitroprussiato, 498
 Sorafenibe, 214
 Sotalol, 203
 Succinilcolina, 100
 Sugamadex, 499
 Sulfonamidas, 316
 Sunitinibe, 214
- T**
- Tacrolimo, 383
 Talidomida, 215
 Tamoxifeno, 215
 Tecidos, oxigenação, 415
 Temperatura corporal, 35
 Tenecteplase, 249
 Teofilina, 218
 Terapia
 antimicrobiana, 291
 antiplaquetária, 144
 antitrombótica, 139, 143
 medicamentosa, 468
 trombolítica, 244
 Terazosina, 55
 Ticlopidina, 267
 Tiopental, 113
 Tiotrópio, 68
 Tirofibana, 269
 Tirosina, 130
 Tolazolina, 54
 Tolerância, 316
 Tolterodina, 68
 Tônus muscular, controle, 104
 Topiramato, 115
Torsades de pointes, 202
 Toxicidade
 aumento, 501
 tubular renal, 456
 Tóxico, 428
 aumento da excreção, 431
 contato com a pele, 430
 inalado, 430
 ingerido, 428
 remoção, 431
 Tranquilizantes, 121
 Transdução, 319
 Transformação, 319
 Transfusão sanguínea, 418
 Transição epidemiológica, 477
 Transmissão
 neuromuscular, 98
 sináptica, 17
 Transporte ativo, 4
 Transposição, 320
 Transtorno de estresse pós-traumático, 24
 Trastuzumabe, 211
 Trato gastrointestinal, 281, 285, 290, 341, 478, 502
 Triazóis, 346
 Triptofano, 130
 Trombina, 264
 Tromboembolia
 pulmonar, 253
 venosa, 233
 profilaxia, 238, 471
 tratamento, 237
 Trombólise química, 252
 Trombolíticos, 140

Trombolíticos (*cont.*)
 usos terapêuticos, 251

Trombose, 234, 242
 arterial, 262
 venosa profunda, 148, 253
 ventricular esquerda, 145

Tromboxano, 176
 A2, 263

U

Úlceras
 de estresse, prevenção, 471
 pépticas, 275
Unidade de terapia intensiva, 110, 169, 182, 208, 236,
 277, 289, 402, 427, 467, 501
Urocinase, 246

V

Valina, 130
Valproato, 113
Válvulas protéticas cardíacas, 145
Vancomicina, 219, 462
Varfarina, 233

Vasculites, 174, 378
 sistêmicas, 177
Vasoconstritores, 228
Vasodilatadores, 186, 227
Vasopressina, 228, 499
Vecurônio, 102
Vegetais
 beladonados, 443
 cardiotóxicos, 442
 cianogênicos, 443
Venenos, 446
Ventilação mecânica, manejo, 103
Verapamil, 204
Via
 comum, 235
 extrínseca, 235, 243
 intrínseca, 234, 243
Vigabatrina, 115
Volume de distribuição, 9
Voriconazol, 347

X

Xantinas, 172

NOTAS

NOTAS

